

Aus dem Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. U.M. Gross

Allgemeinpathologische Aspekte bei chronischer
lymphatischer Leukämie, Makroglobulinämie
Waldenström und Plasmocytom

Pathomorphologische Studie am Obduktionsgut
von 1969 – 1974

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Christian Marsch
aus Halle (Saale)

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. U. M. Gross

**Allgemeinpathologische Aspekte bei chronischer
lymphatischer Leukämie, Makroglobulinämie
Waldenström und Plasmocytom**

**Pathomorphologische Studie am Obduktionsgut
von 1969 – 1974**



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Christian Marsch
aus Halle (Saale)

Referent: Prof. Dr. U.M. Gross

Korreferent: Prof. Dr. S. Blümcke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 29.6.1976

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL. METHODE	5
3. CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE	6
A. Häufigkeit, Alter, Todesursachen	6
B. Morphologische Befunde	
I. Proliferation	
a) Welche Zellen proliferieren?	8
b) Zur Frage der Organinfiltration	9
c) Organbefunde	
- Lymphknoten	10
- Milz	19
- Leber	22
- Andere Infiltrationsorte	24
II. Regressionen	26
C. Komplikationen	
I. Entwicklung eines Sarkoms des lympho- retikulären Systems im Verlauf von CLL	29
a) Fallbeschreibungen	29
b) Diskussion	48
c) Zusammenfassung	53
II. Zweitmalignome	55
4. MAKROGLOBULINÄMIE WALDENSTRÖM	57
5. PLASMOCYTOM	61
A. Häufigkeit, Alter, Überlebenszeit, Todesur- sache, Paraproteinbildung	61
B. Morphologische Befunde	
I. Proliferation	
a) Knochenmark	64
Zusammenfassung	80
b) Extramedulläre Manifestationen	82
- Milz	85
- Leber	91
- Lymphknoten	96
- Beteiligung anderer Organe	98
- Rückblick und Zusammenfassung	100

	<u>Seite</u>
II. Regressionen	102
III. Befunde an Knochen	106
IV. Komplikationen	112
a) Nierenbefunde	112
Zusammenfassung	124
b) Amyloidose	126
c) Zur Frage der Zweitmalignome	130
6. SCHLUSSBETRACHTUNG	131
Literaturverzeichnis	139

Meinen Eltern gewidmet

in Dankbarkeit

1. EINLEITUNG

Die Entdeckung zweier Lymphocytenklassen - B- und T-Lymphocyten - markieren den Anfang intensiver immunologischer und immunopathologischer Untersuchungen bei malignen Erkrankungen des lymphoretikulären und hämoretikulären Gewebes. Diese hatten u.a. das Ziel, die Herkunft der den Erkrankungen zugrunde liegenden Zellpopulationen zu klären.

Durch den immunologischen Nachweis spezifischer Zelloberflächeneigenschaften konnte gezeigt werden, daß die hyperplastischen Zellpopulationen bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), Plasmocytom, sog. Makroglobulinämie Waldenström und der überwiegenden Anzahl maligner Lymphome B-Zellcharakteristika aufweisen. (Übersicht: COHNEN 1974).

Der vorherrschende Zelltyp bei CLL ist offenbar eine B-Zelle, die einen monoklonalen Immunglobulinbesatz (überwiegend IgM) der Zelloberfläche aufweist, aber unfähig zur Differenzierung in eine plasmacytoide Zelle mit der Fähigkeit zur Sekretion von Immunglobulinen ist (162).

Die sog. Makroglobulinämie Waldenström zeigt eine heterogene Zellproliferation: Das Spektrum reicht von Lymphocyten bis hin zu Plasmazellen mit meist quantitativ dominierenden Übergangszellen (lymphoide Plasmazellen). Immunologisch findet sich ein erhöhter Prozentsatz lymphoider Zellen mit durch die Zellen gebildetem monoklonalem IgM-Besatz der Zelloberfläche. Darüber hinaus sind die Zellen zur Sekretion von IgM befähigt (116, 131).

Das Plasmocytom ist eine B-Zellneoplasie, bei der die Differenzierung zu einer Immunglobulin-produzierenden und sezernierenden Plasmazelle typischerweise nicht eingeschränkt ist. Es dominiert die Produktion und Sekretion von IgG. Nur in 0,5 % der Fälle findet sich eine monoklonale Sekretion von IgM.

Diese Eigenschaften zeigen, daß es sich um B-Zell-Neoplasien unterschiedlicher Differenzierungshöhe handelt. Während die

CLL sich auf dem Niveau von antigenstimulierten Lymphocyten des Proliferations- und Reifungsspeichers II (166) abspielt, das Plasmocytom eine hochdifferenzierte Neoplasie des Funktionsspeichers II (166) mit antikörpersezierernierenden Zellen ist, dürfte die sog. Makroglobulinämie Waldenström das Zwischenfeld mit von Fall zu Fall unterschiedlicher Differenzierungshöhe einnehmen.

Die Übergänge zwischen den Erkrankungen können dabei durchaus fließend sein, wie folgende Befunde zeigen:

- 1) Es kamen CLL-Fälle mit Makroglobulinämie zur Beobachtung. Andere Fälle zeigten IgM-Proteinbildung mit intracytoplasmatischer Akkumulation bei Unfähigkeit zur Sekretion (79, 155). Hier wurden also Teilfunktionen erreicht, die erst typischerweise auf der Differenzierungsstufe der lymphoiden Zellen bei Makroglobulinämie Waldenström aufgenommen werden.
- 2) Fälle von sog. Makroglobulinämie Waldenström mit dominierender Plasmazellproliferation und starken osteolytischen Veränderungen (19).
- 3) In zunehmendem Maße werden Plasmocytome beschrieben, denen bei intakter Ig-Produktion die zelluläre Fähigkeit zur Paraproteinsekretion fehlt (sog. nicht-sekretorische Plasmocytome) (8, 14, 82, 120, 138).

Frühere Vorstellungen einer scharfen nosologischen Trennung der genannten Erkrankungen können damit nicht mehr aufrechterhalten werden. So wird heute die sog. Makroglobulinämie Waldenström vom immunpathologischen Standpunkt als Krankheitsentität teilweise abgelehnt (100), da Makroglobulinämien nicht nur bei CLL und Plasmocytomen, sondern auch bei malignen Lymphomen auftreten können und darüber hinaus die proliferierten Zellen wie beschrieben in wechselndem Ausmaß heterogen sind.

In dem Maße wie die immunologische Forschung die Pathogenese und nosologische Stellung der lymphoretikulären Erkrankungen zu klären versucht, schwindet offensichtlich das Inter-

esse für pathomorphologische Studien an einschlägigen Autopsien. So widmete man sich in Deutschland meist speziellen morphologischen Teilfragen (z.B. der Morphologie der Plasmocytomniere). Studien an einer größeren Zahl von Autopsien sind meist nur aus dem anglo-amerikanischen Raum bekannt. Die Frage der Häufigkeit und Pathogenese extramedullärer Manifestationen bei medullären Plasmocytomen wurde ebenfalls relativ selten behandelt (2, 34, 72, 107, 129, 136, 150, 160).

Die aufgezeigte enge nosologische Beziehung zwischen CLL, der sog. Makroglobulinämie Waldenström und dem Plasmocytom sowie die geschwundene Intensität umfassender Autopsiestudien auf diesem Sektor lassen eine retrospektive morphologische Untersuchung am Sektionsgut lohnend erscheinen. Dabei dürfte die Behandlung folgender Fragen einen pathologisch-anatomischen Beitrag zum Verständnis dieser lymphoproliferativen Erkrankungen liefern:

- 1) Aus welchen Zellen ist die maligne Zellpopulation zusammengesetzt?
- 2) In welchem geweblichen Zusammenhang proliferieren die malignen Zellen?
- 3) Wie groß ist das Ausmaß der Generalisation? Welche Pathogenese liegt den extramedullären Manifestationen beim Plasmocytom zugrunde?
- 4) Wie verhalten sich die Infiltrate maligner Zellen auf präexistente Strukturen?
- 5) Welche regressiven Phänomene treten an den malignen Zellen auf?
- 6) Wie häufig sind Übergänge der einen in eine andere Form der lymphoretikulären Malignome? Welche morphologischen Phänomene treten dabei auf?
- 7) Welche Komplikationen treten im Rahmen der Grunderkrankungen auf?
- 8) Lassen sich bestimmte morphologische Befunde mit klinischen Parametern korrelieren?

Diese Fragen sollen in der folgenden retrospektiven pathologisch-anatomischen Studie am Sektionsgut des Instituts für Pathologie im Klinikum Steglitz der Freien Universität

Berlin behandelt werden.

Dabei werden die eigenen Befunde mit den Ergebnissen anderer Autoren in der Art einer Übersicht dargestellt.

1. MATERIAL. METHODE

Material

Obduktionsfälle im Zeitraum vom 1.4.1969 - 31.3.1974.

- 23 Plasmocytome
- 20 Chronische lymphatische Leukämien einschließlich sekundärer Sarkomentwicklungen
- 1 sog. Makroglobulinämie Waldenström
 - Pathologisch-anatomische Diagnose
 - Sektionshistologie
 - Knochenschnitte nach Methacrylateinbettung (fakultativ)
 - Histochemie (fakultativ)
 - Lymphknoten, Knochenmark, Milz: PAS, saure Phosphatase mit und ohne Tartrathemmung, Alpha-Naphthylacetatesterase, Naphthol-AS-D-Chloracetatesterase, Beta-Glucuronidase
 - Bioptisches Material (fakultativ)
 - Klinische Patientenakten

Methode

1. Die gesamte Sektionshistologie der insgesamt 44 Fälle wurde revidiert. Dabei wurden bei speziellen Fragen Nachschnitte des in Paraffin eingebetteten oder in Formaldehyd asservierten Materials sowie Spezialfärbungen angefertigt.
Soweit möglich wurden Biopsien erneut begutachtet.
2. Die vorwiegend makroskopische pathologisch-anatomische Diagnose wurde ausgewertet.
2. Bei besonderen Fragen wurden die Patientenakten des Zentralarchivs ausgewertet.

3. CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE (CLL)

A. Häufigkeit

Im Zeitraum vom 1. April 1969 bis 31. März 1974 wurden 20 Obduktionen von an chronischer lymphatischer Leukämie Erkrankten vorgenommen. In 15 Fällen konnte dabei die klinische Diagnose bestätigt werden. 5 Fälle zeigten zusätzlich oder alleinig Sarkome des lymphoretikulären Zellsystems. Diese werden unten gesondert vorgestellt und diskutiert.

Alter

Die Tab. 1 zeigt die Altersverteilung gemäß dem Sterbealter der 15 Fälle mit chronischer lymphatischer Leukämie (fortan: CLL). Das Verhältnis männlich : weiblich ist 1,1 : 1. Die CLL weist von allen Leukämien den höchsten Geschlechtsquotienten auf. Er wird allgemein mit 2 : 1 angegeben (66). 80 % der Fälle haben ein Sterbealter zwischen 60 und 80 Jahren.

Tab. 1

Sterbealter	♂	♀	total
< 30	-	-	-
30 - 39	1	-	1
40 - 49	-	-	-
50 - 59	-	-	-
60 - 69	5	2	7
70 - 79	1	4	5
> 80	1	1	2
Summe	8	7	15

Todesursachen

Im vorliegenden Obduktionsgut wurde in 6 von 15 Fällen (= 40 %) eine Pneumonie (davon eine Lobärpneumonie) als unmittelbare Todesursache gefunden. Dieser hohe Prozentsatz steht im Zusammenhang mit der meist ausgeprägten Hypogammaglobulinämie. KAUNG und BUCHMAN (1961) fanden eine Pneumonie in 25 % der Fälle; BOGGS et al (1966) sowie HANSEN (1973) geben in 32 bzw. 63 % der Fälle "Infektion" als Todesursache an.

Eine Anämie lag in allen 15 Fällen vor. Eine stärkere degenerative Myocardverfettung wurde in 33 % beobachtet und war entscheidend für die Herzinsuffizienz als dominierende Todesursache.

Eine makroskopisch erkennbare hämorrhagische Diathese wurde in einem Drittel der Fälle gefunden.

B. MORPHOLOGISCHE BEFUNDE

I. Proliferation

a) Welche Zellen proliferieren?

Die CLL ist durch die relativ monotone Proliferation von kleinen Lymphocyten mit charakteristisch schollig verdichtetem Chromatin ausgezeichnet. Diese pathologischen Lymphocyten haben gegenüber normalen Zellen abnorme proliferationskinetische Merkmale (25). Eine verlängerte Lebenszeit (95 % der pathologischen Lymphocyten mit über 1 Jahr), eine verlängerte Zellzykluszeit sowie eine verringerte Proliferationsaktivität der Einzelzelle. Die absolute Zellneubildung ist allerdings bei meist vorliegender Lymphocytose gesteigert. Dem Prozeß liegt demnach sowohl eine zelluläre Akkumulation, als auch eine gesteigerte absolute Lymphocytenneubildung zugrunde. Beide Parameter können im Einzelfall unterschiedliche Gewichtung haben.

Weiterhin sind regelmäßig in lymphocytär infiltrierten Arealen locker eingestreut größere Zellen mit lockerem Kernchromatin, mittelgroßem Nukleolus und schmalem gut abgrenzbarem Cytoplasmasaum nachweisbar. Diese Zellen werden als Lymphoblasten aufgefaßt (52, 155). Sie können aber in Einzelfällen herdförmige bis flächenhafte Formationen bilden und damit schon bei schwacher Vergrößerung eine helle unregelmäßige Felderung ergeben (52, 59). In diesen Bezirken findet man auch gehäuft Mitosen.

Histochemische Untersuchungen an leukotisch infiltrierten Lymphknoten zeigen, daß vom präexistenten Gewebe Retikulumzellen erhalten geblieben sind. In einigen Fällen treten retikulumzellähnliche herdförmige und/oder disseminierte Proliferate mit mehrkernigen Zellen auf. Ob es sich hier um zelluläre Proliferate der orthologischen retikulumzelligen Matrix handelt oder um Zellen anderer Herkunft, wird unten diskutiert werden.

b) Zur Frage der Organinfiltration

Die Gesamtpopulation der Lymphocyten des Organismus läßt sich auf zwei Kompartimente verteilen: Auf die zirkulierende Lymphocytenfraktion und auf die größtmäßig stark dominierende extravasale Lymphocytenfraktion (z.B. in Milz, Lymphknoten, Knochenmark). Der zirkulierende Lymphocytenpool wird bei cytostatischer Therapie am schnellsten auf einen normalen Wert gebracht. Dagegen ist eine maximale Reduktion der Milz- und der Lymphknotengröße meist erst in mehreren Monaten, eine Restitution des Knochenmarks erst noch später erreichbar (56).

Aus migrationskinetischen Untersuchungen ist bekannt, daß die Auswanderung von CLL-Lymphocyten in extravaskuläre Lymphocytenspeicher quantitativ eingeschränkt ist. Weiterhin läßt sich eine verminderte Rezirkulation von CLL-Lymphocyten nachweisen (Übersicht: BREMER 1975). Beide Parameter führen zur intravasalen Akkumulation von pathologischen Lymphocyten und sind damit mitverantwortlich für die pathologische Lymphocytose.

Wovon ist der Umfang des extravasalen pathologischen Zellpools, also die Gesamtheit der leukämischen Infiltrate abhängig?

Unklar ist bislang, ob und in welchem Ausmaß der Abstrom von CLL-Lymphocyten aus extravaskulären Lymphocytenspeichern gestört ist. Wenn das bekannt wäre, könnte das Problem der leukämischen Organinfiltrate unter migrationskinetischem Aspekt betrachtet werden. Aus diesem Grund kann die leukämische (oder leukotische) "Infiltration" lediglich als quantitativ abnorme Präsenz leukämischer Zellen im interstitiellen Gewebe definiert werden. Welchen Anteil die zelluläre Proliferation in loco sowie die möglicherweise eingeschränkte Abstrombereitschaft am Umfang des extravasalen Pools haben, muß offen bleiben.

c) Organbefunde

Lymphknoten

Die Vergrößerung von Lymphknoten ist ein dominierender klinischer Befund schon in der Frühphase der Erkrankung. Anfangs sind die Lymphknoten meist gut gegeneinander abgrenzbar und verschieblich, später jedoch häufig zu Paketen verbacken.

Mikroskopisch läßt sich in Abhängigkeit von der Dauer und der Dichte der zellulären Infiltration ein zunehmender Verlust der orthologischen Lymphknotenstruktur nachweisen.

Es zeigt sich zunächst ein totaler Schwund der Follikel bei diffuser Infiltration des Lymphknotenparenchyms: Intermediär- und Randsinus sind noch erhalten und lockerer mit pathologischen Lymphocyten besiedelt.

Histochemische Untersuchungen (Alpha-Naphthylacetatesterase) zeigen sehr deutlich, daß selbst bei langzeitiger dichter leukotischer Infiltration des Lymphknotenparenchyms noch reichlich Retikulumzellen vorhanden sind.

Eine beschränkte Reaktionsfähigkeit des orthologischen Restparenchyms sowie der Sinusstrukturen ist daher noch möglich. So sind in einem Fall Plasmazellproliferate im perisinusoidalen Bereich der paracorticalen Zone und in einem weiteren Fall eine Plasmocytose des Intermediär- und Randsinus nachweisbar.

Fall 114/69 zeigt in einem paratrachealen und inguinalen Lymphknoten flächige Proliferationen von Plasmazellen und Vorstufen. Die Therapieabhängigkeit der Plasmazellproliferationen wird unten (S. 26) diskutiert.

2 weitere Fälle zeigen starke Sinushistiocytose. Nicht selten sind ferner ausgedehnte Sinusblutungen (5 Fälle = 33 %).

Es schwindet schließlich das Lymphknotengerüst. Das kollagene Trabekelwerk wird dünner und schließlich fragmentiert (Abb.1). Die Sinus sind nicht mehr abgrenzbar. Die Lymphknotenkapsel wird zellulär infiltriert, kann lokal aufgespleißt werden und

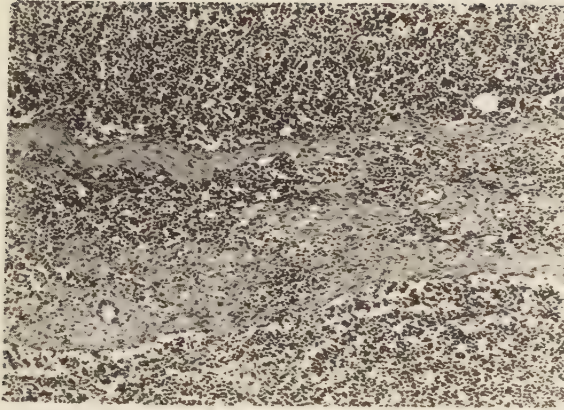


Abb. 1 Lymphknoten. (SN 323/70) 100 x
Fragmentation des kollagenen Trabekels durch
leukotische Infiltration

schließlich in begrenztem Ausmaß schwinden. So kommt es zur fokalen zellulären Überschreitung der Lymphknotenkapsel und zu einer Besiedlung des perinodulären Gewebes. Dabei können Lymphknotengruppen makroskopisch zu Paketen konglomerieren und ihre gegenseitige Verschieblichkeit einbüßen. Die Auswirkungen auf orthologische Gerüststrukturen sind nicht rein destruktiv im Sinne eines raschen Abbaus einer geordneten Struktur, sondern gleichen vielmehr atrophisierenden Prozessen, wie sie z.B. durch paraplastische Substanzen (z.B. Amyloid) an angrenzenden Parenchymzellen ausgelöst werden.

Der Befund einer Kapselüberschreitung der malignen Lymphocyten, der in 53 % aller Fälle besonders in abdominalen Lymphknoten erhoben wurde (davon 5 Fälle mit stärkerer breitflächiger Überschreitung der Lymphknotenkapsel), läßt nicht zwingend die Diagnose "Sarkom" zu, wenn nicht in anderen Organen die typischen morphologischen Manifestationen der CLL

verändert sind. Die organüberschreitende zelluläre Kontinuitätsausbreitung ist für die Lymphknoten im Rahmen der CLL nicht außergewöhnlich. Es existieren fließende Übergänge bis zu massiven Kapselüberschreitungen, wie sie bei ausgeprägten Fällen des hochdifferenzierten lymphocytischen malignen Lymphoms (lymphocytisches Lymphosarkom) auftreten können. Am Einzelfall eines Lymphknotens kann es damit unmöglich sein, eine sichere Zuordnung (CLL oder lymphocytisches Lymphosarkom) zu treffen. Mittelgradiger Lymphknoten-kapselschwund bei zellulärer Kontinuitätsausbreitung in das perinoduläre Gewebe wird hier noch als im Rahmen der Variationsbreite der CLL gesehen, zumal auch die Dauer des Lymphknotenbefalls in Rechnung zu stellen ist. Gemäß dieser Abgrenzung ist der Übergang der CLL in das Lymphosarkom selten.

Es sollte beachtet werden, daß die CLL und das hochdifferenzierte lymphocytische maligne Lymphom durch morphologisch gleichartige Zellen ausgezeichnet sind. Beide Erkrankungen unterscheiden sich aber in ihrer zellulären Proliferationsart (primär generalisiert oder primär lokal) und in deren Auswirkung auf umgebende Gewebsformationen. Generell kann eine primär generalisierte (leukämische) Form sekundär zu lokalen tumorförmigen Proliferaten führen, wie auch gar nicht selten die primär lokalisierte (sarkomatöse) Form in eine meist terminale leukämische Generalisation münden kann.

In einem der untersuchten Lymphknoten des Falls 788/73 treten ausgedehnte flächige Proliferate von Lymphoblasten auf. Diese sind bereits bei geringer Vergrößerung als helle Färbung erkennbar (Abb. 2, 3).

In 2 Fällen (77/70, 606/70) treten in je einer der untersuchten Lymphknotengruppen disseminierte kleinherdige, teils konfluierte Proliferate von cytoplasmareichen Zellen mit lockerem Kernchromatin und kleinen bis mittelgroßen Nukleoli sowie mehrkernige Riesenzellen mit bizarren Kernkonfigurationen auf (Abb. 4, 5, 6).

Im Fall 77/70, der einen Monat lang bis zum Tode cytostatisch behandelt wurde (Chlorambucil), zeigen die mononukleären



Abb. 2 Lymphknoten. (SN 788/73). 100 x
Flächige Proliferation von Lymphoblasten (helle
Felderung).

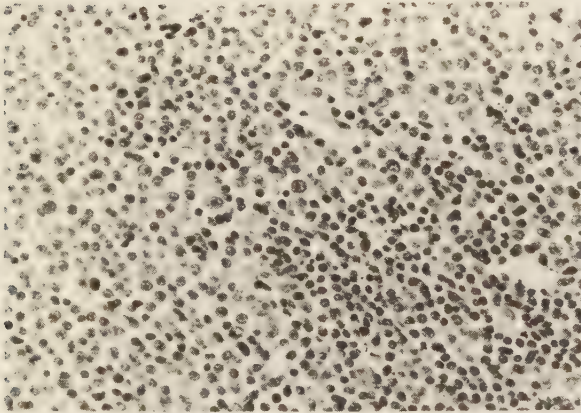


Abb. 3 Lymphknoten.)SN 788/73) 400 x
Ausschnittsvergrößerung. Proliferation von
Lymphoblasten.

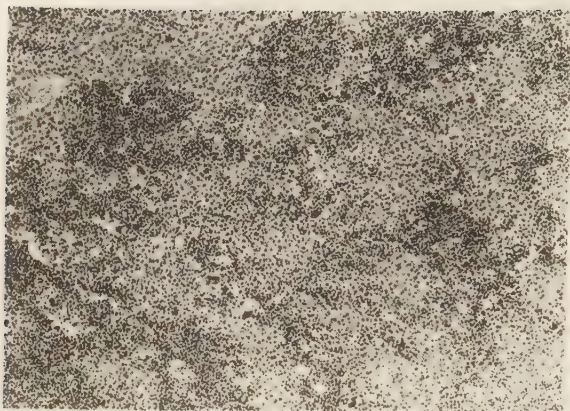


Abb. 4 Lymphknoten. (SN ////0) 100 x
Konfluierende herdförmige retikulumzellähnliche
Proliferate mit mehrkernigen Riesenzellen.

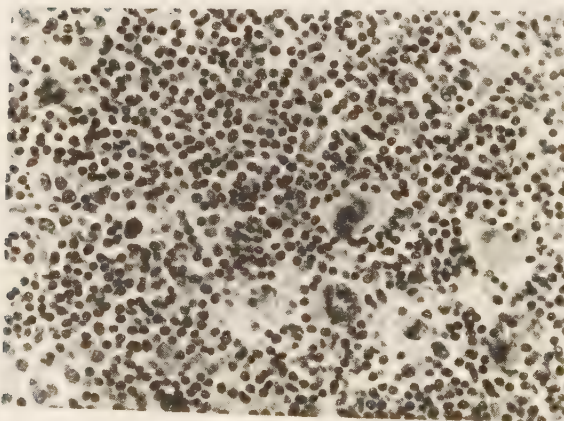


Abb. 5 Lymphknoten. (SN 77/70) 400 x
Ausschnittsvergrößerung. Mehrkernige retikulum-
zellähnliche Riesenzellen in leukotisch infil-
triertem Lymphknotenparenchym.

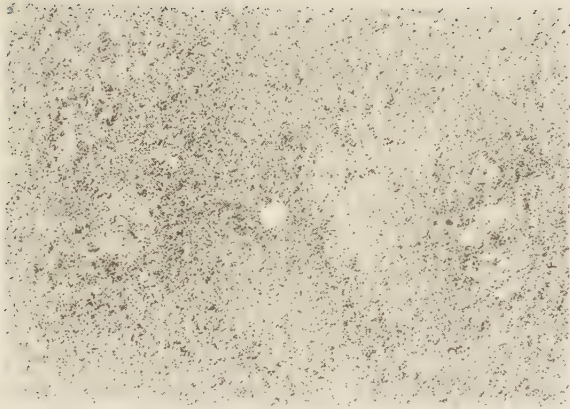


Abb. 6 Lymphknoten. (SN 606/70) 100 x

Kleinherdige retikulumzellähnliche Proliferate
mit Bildung von mehrkernigen Riesenzellen in
leukotisch infiltriertem Lymphknotenparenchym.

cytoplasmareichen Zellen vereinzelte Mitosen. Einige multi-
nukleäre Zellen weisen phagocytirtes dichtes Kernmaterial
auf.

Fall 606/70 ist bis einen Monat vor dem Tod langfristig mit
Glukokortikoiden behandelt worden.

Neben den beschriebenen fokalen Zellproliferaten treten in
beiden Fällen eosinophile Granulocyten auf (sonst in keinen
weiteren Fällen beobachtet!). -

Ähnliche fokale retikulumzellähnliche Proliferate in Lymph-
knoten von cytostatisch behandelten Fällen mit CLL und
Chronischer Myeloischer Leukämie (CML) fanden KRASZNAI et al.
(1967). Sie beschrieben u.a. pleomorphe Retikulumzellen,
die teilweise Reed-Sternberg-Zellen ähnlich sind. Sie halten
die Veränderungen für eine fokale reaktive (nicht-neoplasti-
sche) "Retikulose", die sich therapiebedingt in der Terminal-
phase von Leukämien entwickelt habe.

CHIARI (1964) schildert 2 cytostatisch behandelte Fälle von
CLL, die systematisiert retikulumzellige Proliferate sowie

eine weitgehende Reduktion der für die Erkrankung typischen Lymphocyten zeigen. Während er den einen Fall als "Reticulose" einordnet, sieht er in dem anderen Fall "neben den Resten einer Lymphadenose bereits eine bösartige Geschwulstbildung vom Charakter einer Reticulosarcomatose". CHIARI vermutet, daß die Veränderungen abhängig sind von der erfolgten Behandlung mit Cytostatica, Isotopen und Glucocorticoiden.

Ebenso sieht GROSS (1964) eine wohl therapeutisch induzierte Retikulumzellproliferation im Knochenmark von einigen cytostatisch behandelten Fällen mit akuter Leukämie.

Der Begriff der Retikulumzelle ist seit langer Zeit umstritten. Aus methodischen Gründen können im vorliegenden Untersuchungsgut die proliferierten Zellen nur weitgehend morphologisch beschrieben werden. Die oben beschriebenen fokal proliferierten Zellen werden zunächst in nicht präjudizierender Weise als Retikulumzellen (entsprechend den genannten Autoren), die mehrkernigen Riesenzellen als Retikulumzellabkömmlinge bezeichnet. Beachtet werden muß allerdings, daß heute die Arbeitsgruppe LUKES und COLLINS (1975) die in der Vergangenheit als Retikulumzellen bezeichneten Zellen als aktive transformierte Lymphocyten auffassen. Nach ihrer Anschauung - in Analogie zu Beobachtungen an Lymphknoten bei infektiöser Mononukleose (164) - sind die mehrkernigen Sternberg-Reed-Zellen ebenfalls polyploide Abkömmlinge von transformierten Lymphocyten oder Immunoblasten und nicht wie bislang überwiegend angenommen maligne Retikulumzellen. Besonders immunpathologische Untersuchungen dürften in Zukunft Klärung bringen.

Systemisierte zelluläre Abwandlungen wie in den Fällen von Chiari wurden unter den untersuchten Fällen nicht gefunden. Außerhalb des fünfjährigen Beobachtungszeitraums zeigt allerdings ein Fall (441/75) in Leber, Milz und Lymphknoten starke pleomorphe retikulumzellähnliche Proliferate unter Bildung von typischen Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zellen sowie eine gleichzeitige Reduktion der leukotischen Lymphocyten. Auch dieser Fall war cytostatisch behandelt worden. Die histochemische Untersuchung ergibt insofern einen bemerkenswerten Be-

fund, als die Alpha-Naphthylacetatesterase-Reaktion an den mono- und multinukleären "Retikulumzellen" negativ ist. Zumindest aus histochemischer Sicht ist damit die retikulumzellige Natur der Proliferate anzuzweifeln. Die Möglichkeit, daß es sich hier um transformierte Lymphocyten handelt, muß stärker als bisher ins Auge gefaßt werden.

Zu den eigenen Befunden an Lymphknoten zweier Fälle (77/70, 606/70) zurückkehrend, wird nochmals festgestellt, daß die herdförmigen Zellproliferate zunächst als Retikulumzellen bezeichnet werden. Diese werden bei besonderer Bewertung der pleomorphen multinukleären Riesenzellen als frühes morphologisches Anzeichen einer später sich manifestierenden sarkomatösen Entartung im Rahmen einer CLL angesehen. Diese Vorstellung wird gestützt durch Befunde des Falles 7/69, in dem neben massiven Lymphknotenveränderungen im Rahmen eines Retikulumzellsarkoms ebenfalls gleichartige disseminierte, teilweise kleinherdige Retikulumzellproliferate in Lymphknoten auftreten, die in typischer Weise durch Lymphocyten bei CLL infiltriert sind.

In einem weiteren Fall (156/73) kommen in einigen Lymphknoten mehr flächige unregelmäßig begrenzte histiocytäre Proliferate zur Beobachtung. Diese imponieren durch eine ausgeprägte Phagocytose von Zelltrümmern und chromatindichten Kernen offenbar pathologischer Lymphocyten (Abb. 7). Das Ausmaß dieses seltenen Phänomens im Fall 156/73 ist sehr ungewöhnlich. In diesem Fall war eine Cyclophosphamid-Behandlung mit einer Gesamtdosis von 9,5 g bis 2 Monate vor dem Tode erfolgt.

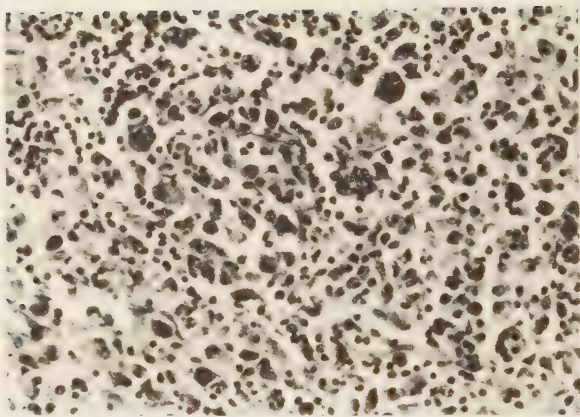


Abb. 7 Lymphknoten. (SN 156/73) 350 x
Histiocytäre Proliferate mit lebhafter
Phagocytose von Zelltrümmern und Lymphocyten.

Milz

Makroskopisch: Die Milzgewichte zeigen eine breite Streuung. In 50 % der Fälle werden Werte zwischen 500 und 1000 g erreicht. (Tab.2).

Bei 8 Fällen mit einem Milzgewicht über 800 g ist die Leber in 6 Fällen über 2000 g schwer. Dies deutet auf eine gleichzeitige stärkere leukotische Infiltration der Leber bei deutlicher Splenomegalie hin.

Die ältere Literatur weist folgende mittlere Milzgewichte aus: KRUMBHAAR (1936): 1298 g; KIRSHBAUM und PREUSS (1943) 950 g; SYMMERS (1948) 888g.

Eigenes Material: 543 g. Hier dürfte die Einführung der cyto-statischen Therapie einen erheblichen Einfluß auf den deutlich kleineren Mittelwert gehabt haben.

Anämische Milzinfarkte, wie sie häufig bei chronischer myeloischer Leukämie auftreten, sind lediglich in einem Fall (114/69) zu beobachten.

Tab. 2 Milzgewichte

Gewicht(g)	Anzahl
< 100	-
100 - 200	3
200 - 300	1
300 - 400	3
400 - 500	-
500 - 1000	7
> 1000	1

Mikroskopisch: Die Lokalisation der leukotischen Infiltration der Milz ist nicht einheitlich; zum einen dominiert die Infiltration der weißen Pulpa, zum anderen die zelldichte diffuse Infiltration des gesamten Milzparenchyms ohne sichere Abgrenzbarkeit der weißen Pulpa.

In 3 der 15 Fälle ist die weiße Pulpa durch leukotische Lymphocyten dicht besiedelt und stark vergrößert. Teilweise dehnen sich die hyperplastischen Milzfollikel in die rote Pulpa aus und konfluieren. Ausnahmslos fehlen Keimzentren in der weißen Pulpa. Die rote Pulpa zeigt dabei neben wechselnd starker peritrabekulärer Infiltration nur kleine Ansammlungen leukotischer Lymphocyten. Mitunter kommen subendotheliale Polster von Lymphocyten in Trabekelvenen vor.

In 6 Fällen ist dagegen eine Abgrenzbarkeit der weißen Pulpa nicht mehr gegeben. Die rote und weiße Pulpa sind gleich dicht von leukotischen Zellen befallen. Die restlichen Fälle zeigen intermediäre Zustandsbilder.

Die dominierende Infiltration der weißen Pulpa wird vielfach als das Frühstadium der Organbeteiligung angesehen (6, 21). Die wahrscheinliche B-Zellen-Natur der pathologischen Lymphocyten bei CLL könnte dabei die Häufung im B-Zellen abhängigen follikulären Areal der weißen Milzpulpa erklären. Im weiteren klinischen Verlauf soll durch diffuse Infiltration der roten Pulpa und durch konfluierende vergrößerte Milzfollikel das Bild der homogenen leukotischen Besiedlung entstehen.

Am vorliegenden Untersuchungsgut läßt sich eine stadienhafte leukotische Infiltration nicht zwingend ableiten, da der Einfluß der cytostatischen Therapie auf die Infiltration nicht sicher ermittelt werden kann. Bemerkenswert ist allerdings, daß in allen 3 Fällen mit stark leukotisch infiltrierte Milzfollikeln die Portalfelder der zugehörigen Leber besonders stark infiltriert und vergrößert sind. Die Grenzlamellen sind dabei intakt. Außerhalb der Portalfelder finden sich in diesen Fällen nur wenig lymphocytäre Elemente in läppchenzentralen Sinusoiden. Diese Befunde deuten an, daß Faktoren, die unab-

hängig von der Organstruktur sind, das räumliche Ausmaß der geweblichen Infiltration simultan in verschiedenen Organen eines Individuums regeln könnten.

Die mitunter starke subendotheliale lymphocytäre Infiltration der Trabekelvenen dürfte von der roten Pulpa her über die Eintrittsstellen der tributären Milzvenen in die Trabekel erfolgt sein (93). An diesen Eintrittsstellen läßt sich dabei stets eine wechselnd dichte manschettenartige Infiltration nachweisen. Die Anschauung, daß die subendothelialen "Räume" Lymphspalten der Trabekelvenen seien und den Ausgangsort der leukämischen lymphatischen Erkrankung darstellen (62), muß daher abgelehnt werden, zumal die Trabekelvenen keine Media besitzen und der subendotheliale Bereich damit den prospektiven Infiltrationsraum darstellt. Auch bei starkem diffusem Milzbefall durch Zellen im Rahmen eines medullären Plasmocytoms können diese Räume besiedelt werden. Sie sind damit weder für lymphatische Leukämien pathognomonisch, noch als deren "Primärherd" anzusehen.

Im Fall 156/73 findet sich neben der diffusen, in der vergrößerten weißen Pulpa dichteren leukotischen Infiltration sowie einer mäßig starken Induration eine herdförmige Proliferation von cytoplasmareichen Histiocyten mit einem diffus PAS-positiven Cytoplasma. Auffällig ist eine wechselnd starke Phagocytose von Erythrocyten und chromatindichten Kernen. In einigen Lymphknoten dieses cytostatisch behandelten Falles treten ebenfalls histiocytäre Proliferate mit gleichartiger Phagocytose von Zelltrümmern und pathologischen Lymphocyten auf. Die mögliche Therapieabhängigkeit dieser Phänomene wird an anderer Stelle diskutiert.

Darüber hinaus finden sich in der Milz in lockerer Verteilung Zellen mit den typischen Charakteristika von Hodgkin- und Sternberg-Zellen. Diese sind bekanntlich keineswegs pathognomonisch für den Morbus Hodgkin und außer bei CLL (147) bei einer größeren Anzahl von malignen und benignen Erkrankungen beschrieben worden (157, 164).

LEBER

Tab. 3 zeigt die Verteilung der Lebergewichte der 15 Fälle. Dabei findet sich in 53 % ein Gewicht über 1800 g. Das Durchschnittsgewicht beträgt 2034 g. KIRSHBAUM und PREUSS (1943) geben einen Mittelwert von 2340 g, BOCK et al. (1959) einen von 2410 g an.

WOLF und KLEMPERER (1955) zeigen, daß die wesentliche Grundlage der Lebervergrößerung eine Volumenzunahme der Hepatocyten ist.

Tab. 3

Lebergewicht

Gewicht (g)	Anzahl
1000 - 1400	3
1400 - 1800	4
1800 - 2200	2
2200 - 2600	2
> 2600	4

Mikroskopisch: Der Schwerpunkt der Infiltration durch Lymphocyten bei CLL liegt, wie bekannt, in den Periportalfeldern. Diese können durch massive Infiltration kugelförmig deformiert sein. Die Grenzlamellen bleiben dabei überwiegend intakt: lediglich in 5 Fällen sind Lymphocyten auch im angrenzenden Leberparenchym nachgewiesen worden. Bei zunehmender Lymphocytenzahl im periportalcn Feld werden die Interlobulärspatien sowie die Wände von Sublobularvenen besiedelt und erweitert. Intralobuläre Lymphocytenansammlungen finden sich nicht selten besonders in der Umgebung der Zentralvenen. In der Regel findet sich in den Sinusoiden nur eine spärliche Anzahl von Lymphocyten. Dabei dürfte es sich um Momentbilder von regulären Sinuspassagen handeln.

Allerdings weisen 5 Fälle (= 33 %) auch kleinherdige sinusoidale Lymphocytenansammlungen auf (Abb. 8)

Im Fall 412/73 ist das angrenzende Leberparenchym atrophisch und teilweise geschwunden. Diese intralobulären regressiven Phänomene an Hepatocyten durch herdförmige zelluläre Ansammlungen sind im Rahmen der CLL äußerst selten, bei chronischer myeloischer Leukämie durch den andersartigen topographischen Schwerpunkt der zellulären Proliferation allerdings häufiger. Auch KOSTICH und RAPPAPORT (1965) finden in immerhin 19 % sowohl periportale als auch ausgeprägte sinusoidale Infiltrate.

Die periportale und interlobuläre langfristige Infiltration durch CLL-Lymphocyten induziert offenbar eine schleichende lokale Fibroplasie. Diese progressiven Veränderungen in Schwerpunkten der interstitiellen Infiltration der Leber werden wahrscheinlich aggraviert durch eine cytostatische Therapie.

So ist eine Leberfibrose in 7 cytostatisch behandelten Fällen (= 47 %) nachweisbar; in 2 Fällen (= 13 %) ist dabei durch eine intralobuläre Fibrose ein Läppchenumbau bereits eingeleitet (in einem Fall wies die Anamnese allerdings eine 33 Jahre zurückliegende Virushepatitis aus). Gallengangshyperplasien können sehr ausgeprägt sein und finden sich in 5 der 7 Fälle.

Periportale Fibrosen sowie kleinknotige Lebercirrhosen sind wiederholt im Rahmen von behandelten und unbehandelten akuten und chronischen Leukämien beobachtet worden (BLEICHRÖDER 1904, MOSSE 1908, COLSKY et al. 1955, WETHERLEY-MEIN und COTTOM 1956). BOCK et al. (1959) finden eine durchschnittlich stärkere bindegewebige Verbreiterung der Periportalfelder bei chronischen Leukämien als bei akuten Formen. Von 97 chronischen und akuten Leukämiefällen wiesen 4 einen beginnenden Läppchenumbau auf. DIEBOLD et al. (1968) finden bei 52 untersuchten akuten und chronischen Leukosen in 40 % eine periportale Leberfibrose, aber keine Lebercirrhose. PRINZ (1951) sieht in dem läppchenperipheren Hepatocytenuntergang, bedingt

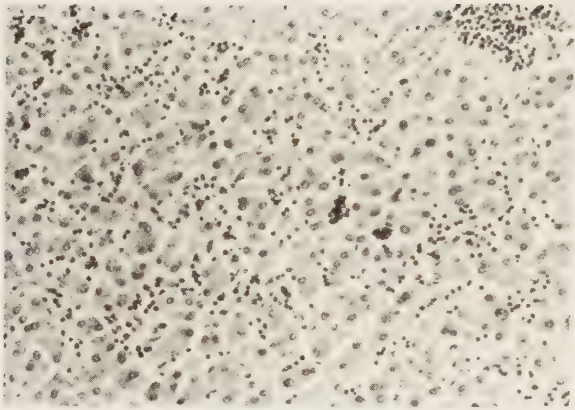


Abb. 8 Leber. (SN 77/70) 230 x
Kleinherdige sinusoidale leukotische Infiltration bei CLL.

durch die massive periportale leukotische Infiltration, den initialen Reiz für eine Kollagenisierung des erhaltenen Retikulinfasergerüsts in der entstandenen Zuwachszone. HÄSSIG (1947) macht eine besondere Mesenchymreaktion auf die Anwesenheit leukämischer Zellen für die in einigen Fällen ausgeprägte Bindegewebsvermehrung verantwortlich.

Andere Infiltrationsorte

Das Knochenmark ist in allen Fällen mitbetroffen. Dabei zeigen sich neben diffuser Markinfiltration besonders auch herdförmige Ansammlungen von Lymphocyten. Im Fall 540/72 treten neben einer starken diffusen lymphocytären Infiltration des Sternal- und Wirbelkörpermarks auch vermehrt Mastzellen sowie Plasmazellen auf. Dieser Befund entspricht dem für pathognomonisch erachteten Bild der sogenannten Makro-

globulinämie Waldenström. Ein M-Gradient ist klinisch nicht festgestellt worden.

Die Nieren sind in 73 % leukotisch infiltriert. (HEUCHEL und v. DAHL 1959: 74 %; NORRIS und WIENER 1961: 64 %; VOIGT und HELBIG 1963: 60 %; HANSEN 1973: 70 %). Dabei zeigt sich eine überwiegend streifige oder diffuse Infiltration des Cortex, in geringerem Ausmaß des peripelvinen Fettgewebes. Das Markinterstitium ist meist nur gering betroffen. Eine Destruktion von orthologischen Strukturen ist nicht erkennbar, wenn auch Tubuli bei stark verbreitertem und infiltriertem cortikalen Interstitium komprimiert sein können.

Die Lungen zeigen in 60 % leukotische Infiltrate. (HANSEN 1973: 52 %). Diese liegen überwiegend peribronchial und perivaskulär, seltener in den Alveolarsepten.

II. REGRESSIONEN

Regressive Veränderungen an malignen Zellen, die spontan und therapiebedingt bei epithelialen und mesenchymalen Malignomen häufig auftreten, werden bei leukämischen Prozessen relativ selten beobachtet. Das kann damit zusammenhängen, daß leukämische Zellen überwiegend disseminiert und nicht in einem zellulären oder geweblichen Verband wachsen, so daß die Größe der gefäßbedingten Trophik eine untergeordnete Rolle an der energetischen Versorgung der Einzelzelle spielen dürfte.

Lediglich in einem cytostatisch therapierten Fall (156/73; Beendigung der Therapie 2 Monate vor dem Tod) sind größere Gruppennekrosen an pathologischen Lymphocyten in einem Lymphknoten beobachtet. Überdies finden sich reichlich Histiocytenproliferate mit phagocytierten Zelltrümmern und Zellkernen offensichtlicher maligner Zellen. Herdförmige Ansammlungen von cytoplasmareichen Histiocyten mit phagocytierten Zelltrümmern und Erythrocyten treten im selben Fall auch in der Milz auf. Es ist bemerkenswert, daß das wohl durch den leukotischen Prozeß quantitativ verminderte orthologische Parenchym bei Bedarf aktiviert werden kann, wenn räumliche Entfaltungsmöglichkeiten sowie spezifische Stimuli gegeben sind. Eine Abhängigkeit dieser Phänomene von der cytostatischen Therapie ist anzunehmen.

Im Zuge der cytostatischen Therapie wird zunächst der intravasale Lymphocytenpool quantitativ normalisiert, das größere extravasale Zellkompartiment wird dagegen protrahiert vermindert.

In 3 Fällen ist die leukotische Infiltration in parenchymatösen Organen quantitativ deutlich reduziert. Im Fall 114/69 (Cytostatisch behandelt, Klin.Verlauf 3,5 Jahre) sind die inneren und äußeren Lymphknoten nur gering vergrößert. Histologisch zeigen ein paratrachealer und ein inguinaler Lymphknoten neben starker Proliferation von Sinushistiocyten ausgedehnte Proliferate von Plasmazellen und deren Vorstufen bei

gleichzeitiger hochgradiger Verminderung von leukämischen Zellen (Abb. 9). Diese Veränderungen dürften im Zuge der Repopularisierung des Lymphknotenparenchyms nach therapiebedingter lokaler Verminderung leukämischer Zellen erfolgt sein. In den anderen Lymphknoten ist die lymphocytäre leukotische Infiltration mäßig dicht, das orthologische Parenchym wie üblich stark atrophiert. Die Leber zeigt neben einer periportal Fibrose und Gallengangshyperplasie lediglich schütterere leukotische Infiltrate in den Periportalfeldern. Auch in der Milz sind die leukotischen Infiltrate nur noch in geringem Ausmaß peritrabekulär nachweisbar. Darüber hinaus sind die Retikulumzellen der roten Pulpa deutlich vermehrt.

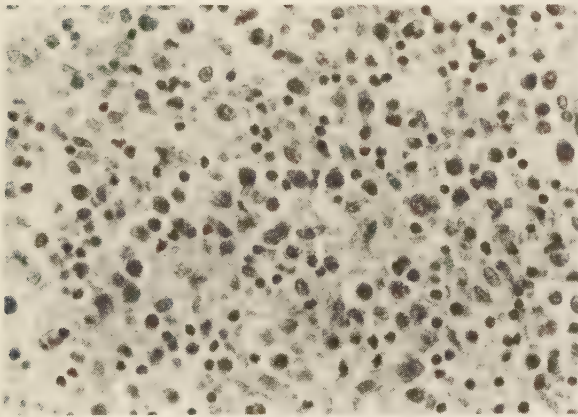


Abb. 9 Lymphknoten. (SN 114/69) 500 x
Proliferation von Plasmazellen und Vorstufen
bei hochgradiger Verminderung leukämischer
Zellen

Im Fall 726/72 (Cytostatisch behandelt, Klin. Verlauf 2,5 Jahre) sind die iliacalen und inguinalen Lymphknoten bis kastaniengroß, die übrigen visceralen und äußeren Lymphknoten

nur gering vergrößert. Histologisch sind bei diffuser leukotischer Infiltration Blutungen sowie perisinusoidal Plasmazellen auffällig. Die Milz ist mit 190 g nur gering vergrößert. Histologisch ist eine Kollagenisierung der retikulären Fasern und eine Retikulumzellvermehrung in der roten Pulpa bei mäßig dichter leukotischer Infiltration überwiegend der Sinusoide nachweisbar. Die Leber ist mit 1050 g untergewichtig und weist eine mäßig starke Fibrose und geringe leukotische Infiltration der Periportalfelder auf.

Im Fall 27/71 (Cytostatisch behandelt, Klin. Verlauf 9 Jahre) sind die leukotischen Infiltrate in Leber und Milz nur mäßig dicht, die Organgewichte mit 1460 g bzw. 140 g normal.

C. KOMPLIKATIONEN

I. Entwicklung eines Sarkoms des lymphoretikulären Systems im Verlauf von chronischen lymphatischen Leukämien

TÜRK hat 1903 als erster auf Lymphosarkomentwicklungen bei CLL hingewiesen. Er betont, daß bei den akuten und chronischen lymphatischen Leukämien sowie den Lymphosarkomen "untereinander recht innige Berührungspunkte" bestünden.

Allgemein wird heute die Sarkombildung im Verlauf von chronischen lymphatischen Leukämien als selten angesehen (70). Im deutschen Raum geben HEILMEYER et al. (1959) unter 160 Fällen 4 mit Übergang in ein Sarkom an (= 2,5 %).

Im folgenden werden 5 Fälle dargestellt, deren Grunderkrankung eine CLL ist und in denen sich sekundär ein Sarkom des lymphoretikulären Gewebes oder ein Morbus Hodgkin entwickelt hat.

a) Fallbeschreibungen

Fall 7/69 Männlich, 79 J.

Klinischer Verlauf:

Seit Ende 1968 ist eine CLL bekannt.

Stationäre Behandlung 16.1. - 4.2.69. Blutbild: 261.000 Leucocyten/mm³, 94 % Lymphocyten. Nachweis Gumprechtscher Kernschatten. BSG: 64/110. Gesamt-Eiweiß: 8,5 g/100ml. Serum-Elektrophorese: Mit 28,4 rel.% starke Albuminverminderung, Gamma-Globuline mit 44 rel.% stark erhöht.

11.3.1969: Wiederaufnahme.

14.3.1969: Blutbild: 129.000 Leucocyten, 94 % Lymphocyten, 3 % Lymphoblasten, 3 % Segmentkernige.

Leberszintigraphie: Parenchymschädigung der Leber.

19.3.1969: 129.000 Leucocyten, 87 % Lymphocyten.

24.3.1969: 123.000 Leucocyten, 95 % Lymphocyten.

28.3.1969: 146.000 Leucocyten, 76 % Lymphocyten.

8.4.1969: Tod.

Therapie: lediglich antibiotische Therapie bei mehrmaligen schwer beeinflussbaren Fieberschüben.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Auszug)

Makroskopisch:

Sarkomatose: Generalisiert vergrößerte Lymphknoten, bis taubeneigroße konglomerierte Lymphknoten mit glasigen weißen Tumorformationen paraaortal und parapankreal.

Vergrößerte Milz (505 g) mit diffuser Hyperplasie und mehreren bis gut bohnen großen glasigen Tumorknoten. Geringe Siderose der roten Milzpulpa.

Mäßig vergrößerte Leber (2210 g) mit gleichmäßiger feinnetziger periportal Fibrose und geringer Verfettung des Parenchyms.

Diffus aktiviertes grau-bräunliches Mark in den proximalen zwei Dritteln der langen Röhrenknochen. Mäßige allgemeine Anämie.

Histologisch:

Lymphknoten: Die parapankrealen und paraaortalen Lymphknoten sind unterschiedlich stark durch Sarkomzellen infiltriert. Einerseits finden sich Lymphknoten, die neben der dichten leukotischen Infiltration bei CLL disseminierte polymorphe große Zellen mit meist mehreren Kernen, sehr lockeren Chromatin und häufig einem großen eosinophilen Nukleolus zeigen (Abb. 10). Die mehr- und vielkernigen Zellen sind manchmal bizarr konfiguriert. Mitosen sind erkennbar. Das Cytoplasma ist sehr reichlich und zeigt in der Giemsa-Färbung eine mäßig starke Basophilie. Teilweise findet sich scholliges oder globuläres PAS-positives intracytoplasmatisches Material. Andererseits findet sich ein parapankrealer Lymphknoten mit großherdigem Sarkombefall neben noch sarkomzellfreien Parenchymanteilen, die durch typische CLL-Lymphocyten dicht infiltriert sind. Das herdförmig wachsende Sarkom hat die Lymphknotenkapsel destruiert und das umgebende Fettgewebe infiltriert. Ein weiterer paraaortaler Lymphknoten zeigt eine totale Zerstörung des präexistenten Gerüsts und Parenchyms durch die beschriebenen pleomorphen, häufig vielkernigen Zellen, die hier syncytienartig und durch stark entwickeltes hochgradig sklerosiertes Fasergerüst verbunden sind. Dabei nehmen die Zellen häufig auch spindelige Konfigurationen an und ähneln Fibroblasten (Abb. 11, 12). In der Gomörifärbung zeigt sich ein reich entwickeltes Retikulinfasernetz, weiterhin sind in geringem Ausmaß auch kollagenfaserige Anteile erkennbar. Lymphocyten sind in den sarkomatösen Bezirken in geringer Anzahl vorhanden.

Bemerkenswert ist, daß keine zellulären Übergangsformen zwischen den pleomorphen Sarkomzellen und den malignen Lymphocyten erkennbar sind.

Axilläre und cervikale Lymphknoten mit dichter leukotischer Infiltration bei CLL (Abb. 13).

Milz: Diffuse leukotische Infiltration der roten Pulpa bei CLL. Multiple sarkomatöse Herde mit überwiegend cytoplasmareichen mehrkernigen pleomorphen Zellen (Abb. 14). Vereinzelt starke Phagocytose von Erythrocyten und Lymphocyten durch maligne Zellen (Abb. 15). Häufig pathologische Mitosen.

Andere Befunde:

Leber: Typische überwiegend periportale leukotische Infiltration bei CLL (Abb. 16). Vereinzelt in Resorption befindliche Leberzellnekrosen.

Knochenmark: Herdförmige leukotische Infiltration bei CLL.

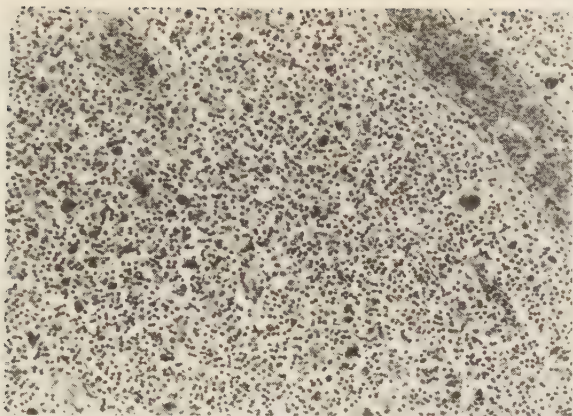


Abb. 10 Paraaortaler Lymphknoten. (SN 7/69) 200 x
Disseminierte polymorphe multinukleäre Retikulum-
zellen in leukotisch infiltriertem Lymphknoten-
parenchym bei CLL. Typische Lymphocytose in Gefäßen.

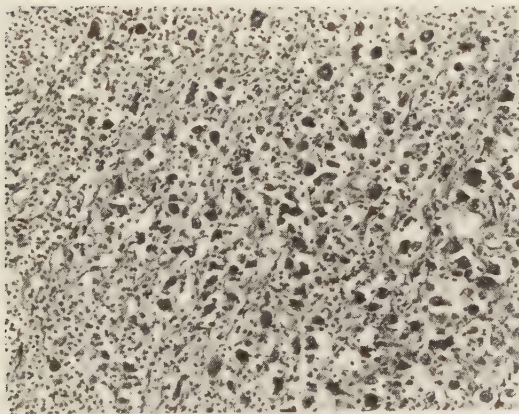


Abb. 11 Paraaortaler Lymphknoten. (SN 7/69) 200 x
Pleomorphzelliges Retikulosarkom mit starker
Faserbildung.

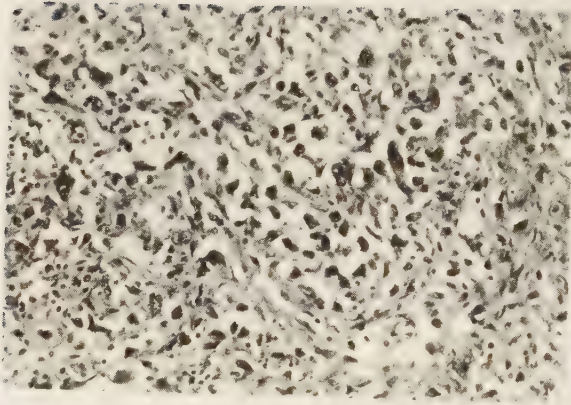


Abb. 12 Paraaortaler Lymphknoten. (SN 7/69) 250 x
Pleomorphzelliges Retikulosarkom mit stark sklerosiertem Fasergerüst. Zellen teilweise Fibroblasten-ähnlich.

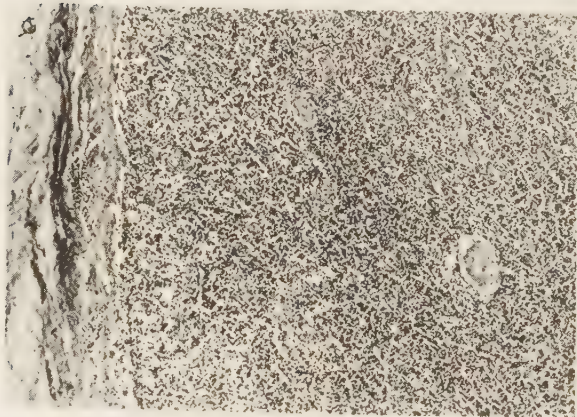


Abb. 13 Cervicaler Lymphknoten. (SN 7/69) 100 x
Dichte diffuse leukotische Infiltration bei CLL.

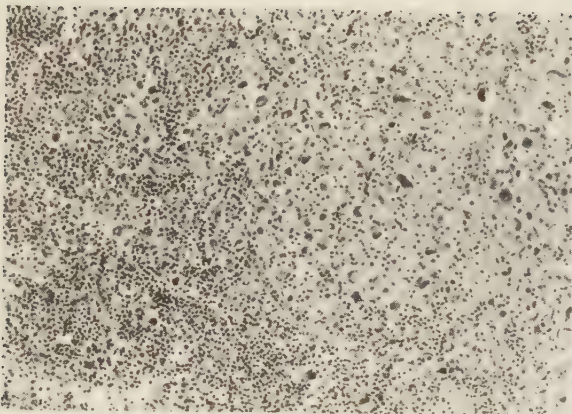


Abb. 14 Milz. (SN 7/69)

160 x

Noduläre Metastase eines pleomorphzelligen Retikulosarkoms. Leukotisch infiltrierte rote Pulpa bei CLL.

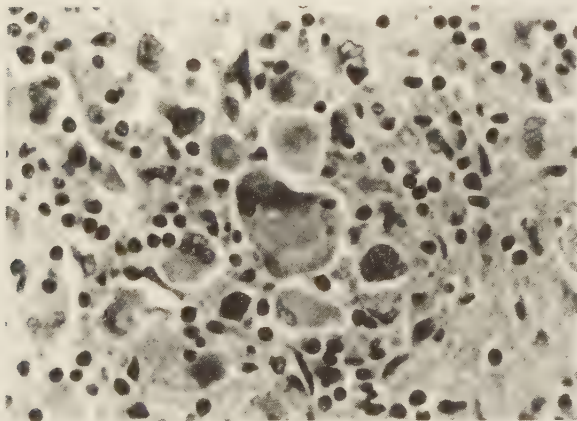


Abb. 15 Milz. (SN 7/69)

630 x

Riesige pleomorphe überwiegend mehrkernige Zellen eines Retikulosarkoms. Teilweise Phagocytose von Lymphocyten durch Sarkomzellen (Zentrum).

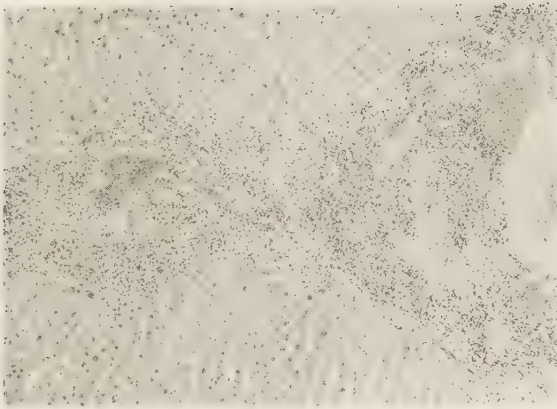


Abb. 16 Leber. (SN 7/69)

100 x

Typische überwiegend periportale leukotische Infiltration bei CLL.

Zusammenfassung und Bewertung

Die Diagnose einer CLL ist erstmals 1/2 Jahr vor dem Tode gestellt worden.

Das Blutbild wies damals eine sehr hohe absolute Lymphocytose auf (245.000 Lymphocyten/mm³). Außerdem wurden Gumprechtsche Kernschatten beobachtet.

Ungefähr einen Monat vor dem Tode war die Lymphocytose auf 121.000 Zellen/mm³ zurückgegangen. 14 Tage später lag der Wert bei 111.000 Lymphocyten/mm³.

Pathologisch-anatomisch zeigen unter den generalisiert vergrößerten Lymphknoten die konglomerierten paraaortalen und parapancrealen Lymphknoten sarkomatöse Herde. Die vergrößerte diffus hyperplasierte Milz weist mehrere Tumorknoten auf.

Histologisch ist die Infiltration durch Sarkomzellen in den einzelnen paraaortalen und parapancrealen Lymphknoten unterschiedlich dicht. Man findet einerseits disseminierte pleomorphe multinukleäre Riesenzellen in typisch leukotisch infiltrierten Lymphknoten bei CLL. Diese werden als multifokale autochthone Proliferate von pleomorphen Retikulumzellen (Begriffsabklärung "Retikulumzelle" s.S. 16) angesehen, so wie sie auch in Lymphknoten der CLL-Fälle 77/70 und 606/70 auftreten. Aus dieser zellulären "Matrix" dürfte sich die vor-

liegende sarkomatöse Entartung entwickelt haben. Es gibt jedenfalls keine Hinweise für eine metastatische Ansiedlung dieser mehrkernigen Retikulumzellen im leukotisch dicht infiltrierten Lymphknotenparenchym.

Andererseits zeigen andere Lymphknoten schon eindeutig grobherigen sarkomatösen Befall im Sinne einer nodulären Form eines malignen Lymphoms.

Ein paraaortaler Lymphknoten ist durch sarkomatöses Gewebe mit stark sklerosiertem dichtem Fasergerüst völlig umgebaut. Dabei zeigt die ausgesprochene Pleomorphie der einem Syncytium ähnlichen und faserverhafteten Zellen auch spindeligen Formen, die Fibroblasten ähneln. ROSAS-URIBE und RAPPAPORT (1972) beschreiben 9 Fälle von Retikulosarkomen (= Histiocytäres malignes Lymphom) von Lymphknoten mit dichtem stark sklerosiertem Fasergerüst. Auch der vorliegende Fall ist entsprechend einzuordnen. Differentialdiagnostisch ist an ein Hodgkin-Sarkom (Typ diffuse Fibrose) zu denken. Der hohe Zellreichtum sowie das Fehlen von typischen Hodgkin- und Sternberg-Zellen sprechen allerdings dagegen. Zu beachten ist auch die in vitro festgestellte Potenz von malignen Zellen der Retikulumzellsarkome (Histiocytäres Sarkom), fakultativ als Fibroblasten zu fungieren (128). Möglicherweise sind die im vorliegenden tumorösen faserreichen Gewebe der Lymphknoten spindeligen fibroblastenähnlichen malignen Zellen faserbildend.

Die nodulären Sarkomherde der Milz sind dagegen faserarm oder faserfrei, aber durch sehr stark pleomorphe, teils riesige und cytoplasmareiche Zellen (Durchmesser bis 70 μ) ausgezeichnet. Auch ROSAS-URIBE und RAPPAPORT (1972) weisen darauf hin, daß das sklerosierte Fasernetz durchaus nicht an allen Manifestationsorten der Neoplasie auftritt.

Die Kern- und Cytoplasmacharakteristika lassen an Zellen eines immunoblastischen Sarkoms denken. Allerdings weist die arealweise starke Phagocytose von Erythrocyten und Lymphocyten durch die malignen Zellen auf Eigenschaften hin, die die Einordnung als retikulumzelliges (= histiocytäres) Sarkom rechtfertigen. Eine histochemische Untersuchung mit Bestimmung der Aktivität der unspezifischen Esterase ist nicht durchgeführt worden.

Die Befunde sprechen dafür, daß die sarkomatöse Entwicklung in abdominalen Lymphknoten ihren Ausgang genommen hat. Die Matrix dürften disseminierte pleomorphe retikulumzellige Proliferate darstellen. Die Tumorherde in der Milz sind wahrscheinlich metastatischen Ursprungs.

Die CLL als Grunderkrankung läßt sich in der Leber und Milz, in axillären und cervicalen Lymphknoten sowie im Knochenmark eindeutig nachweisen.

DIAGNOSE:

Pleomorphzelliges sklerosierendes Retikulumzellsarkom bei CLL.

Fall 34/73 weiblich, 76 J.

Klinischer Verlauf:

Seit Ende 1970 ist eine CLL bekannt.

16.12.1970: Vor 6 Monaten zunehmende Lymphknotenvergrößerung (bis bohngroß und von weicher Konsistenz). Sternalpunktat: örtlich etwas wechselnde, z.T. erhebliche lymphocytäre Infiltration. Der Befund sowie derjenige eines LK-Punktates sprechen für eine CLL.

Es erfolgt eine cytostatische Therapie, außerdem Röntgentherapie des Magens.

12.3.1971 Blutbild: 8.000 Leucocyten/mm³. Differentialblutbild unauffällig.
5.12.1972 Blutbild: 2.400 Leucocyten, 29 % Lymphocyten.
9.12.1972 Blutbild: 1.500 Leucocyten, 37 % Lymphocyten.
12.12.1972 Sternalpunktat: Sarkomatose mit teils diffuser, teils herdförmiger Lokalisation. Unterscheidung nicht ohne weiteres möglich. Cytochemisch nicht weiter charakterisierbare Zellen.
8. 1.1973 Tod.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Auszug)

Makroskopisch:

Sarkomatose mit bevorzugtem Befall der bis mannsfaustgroßen konglomerierten paraaortalen Lymphknoten. Bis hühnereigroße diffus infiltrierte Lymphknoten cervical, submandibulär, supra- und infraclaviculär, axillär, paratracheal, mediastinal, hilär, parapankreal, mesenterial und portal. Kleinere übrige innere und äußere Lymphknoten mit diffuser Infiltration.

Mäßig stark vergrößerte Milz (430 g) mit diffuser Infiltration und einigen bis stecknadelkopfgroßen glasigen grauen Herden. Unregelmäßige kleine Infiltrate in beiden Nieren. Unregelmäßige kleine graue glasige Herde im Femurmark.

Stärkere allgemeine Anämie. Ausgedehnte Hämoopoese im Femurmark.

Histologisch:

Lymphknoten: Neben kleinen Arealen mit Lymphocyten dichte diffuse Ausbreitung von Sarkomzellen im gesamten Lymphknotenparenchym, weniger dichte sarkomatöse Infiltration der Sinus (Abb. 17). Parapancrealer sarkomatös infiltrierter Lymphknoten mit Kapseldestruktion und Kontinuitätsausbreitung der malignen Zellen in das Pankreas. Die malignen Zellen sind groß und besitzen einen runden, manchmal gekerbten Kern mit lockerem Chromatin und einem kleinen häufig randständigen Nukleolus. Selten findet sich Mehrkernigkeit. Das Cytoplasma ist von mittlerem Ausmaß, zeigt in der Giemsa-Färbung keine

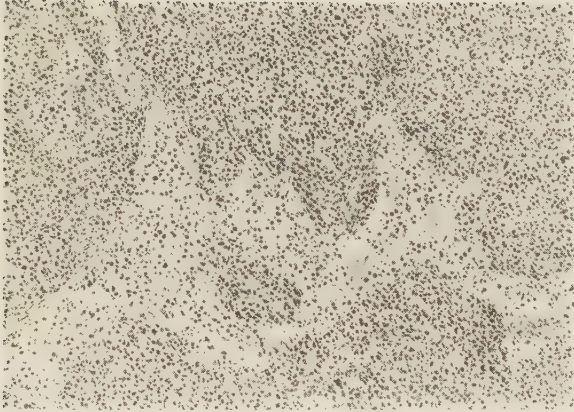


Abb. 17 Lymphknoten. (SN 34/73) 100 x
Dichte sarkomatöse Infiltration des Parenchyms

ausgeprägte Basophilie und läßt in der PAS-Färbung kein anfärbbares Material erkennen. Mitosen sind häufig zu beobachten.

Leber: Überwiegend periportale, aber auch inter- und intra-lobuläre Infiltration durch die beschriebenen Zellen.

Milz: Sarkomatöse Infiltration der weißen, und weniger dicht der roten Pulpa.

Knochenmark (Femur): Ausgedehnte sarkomatöse Infiltration.

Andere Befunde: Dichte lymphocytäre Infiltration subepicardial, subpleural sowie in kleinherdigen Formationen in den Nierenrinden.

Zusammenfassung und Bewertung

Eine CLL ist 2 Jahre vor dem Tode diagnostiziert worden. Das erste Sternalpunktat weist auf eine CLL hin. Ein Blutbild vor Einsatz der cytostatischen Therapie ist aus den klinischen Akten nicht zu ermitteln.

Ein Monat vor dem Tod zeigt sich eine absolute Lymphopenie bei leukopenischem Blutbild. Ein zeitentsprechendes Sternalpunktat ergibt eine Sarkomatose des lymphoretikulären Systems.

Pathologisch-anatomisch läßt sich diese Diagnose bestätigen. Es zeigt sich ein ausgedehnter Lymphknotenbefall mit mannshandgroßen paraaortalen Konglomeraten. Milz, Nieren und Knochenmark sind ebenfalls sarkomatös infiltriert.

Die Sarkomzellen sind als gering differenzierte lymphocytäre Zellen einzustufen. Sie erfüllen außerdem die Kriterien, die die von LUKES und COLLINS (1975) vorgeschlagene Einordnung des Sarkoms als diffuses malignes Lymphom (FCC-type, large, non-cleaved) rechtfertigt. Aufgrund des Cytoplasmabefundes sowie fehlender prominenter Nukleoli ist ein immunoblastisches Sarkom miteiniger Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Dichte lymphocytäre Infiltrate subepicardial, subpleural sowie im Nierenrindeninterstitium können durchaus leukotischen Charakters sein und mit der CLL als Grunderkrankung im Zusammenhang stehen.

DIAGNOSE:

Gering differenziertes lymphocytäres Sarkom (diffuse malignant lymphoma, FCC-type, large, non-cleaved).

Fall 223/72 weiblich, 61 J.

Klinischer Verlauf:

Seit 1968 ist eine CLL bekannt. 1971 in Behandlung wegen dekompensierter Lebercirrhose. 1972 Cholecystektomie; intraoperativ Feststellung eines intramuralen Tumors des Magens.

Röntgenbefund (Magen) vom 3.3.1972: Verdacht auf infiltrativen Wandprozeß im oberen Corpusdrittel, vornehmlich an der kleinen Curvatur. Malignomverdacht.

Blutbild vom 27.3.72: 2,95 Mill. Erythrocyten, 66.000 Leukozyten/mm³. 74 % Lymphocyten. Nachweis von sog. Gumprechtschen Kernschatten.

27.3.72 Tod.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Auszug)

Makroskopisch:

Bis bohnergroße leukotisch infiltrierte äußere und innere Lymphknoten. Mäßig starke Vergrößerung der Milz (690 g) mit disseminierten kleinen grauen Infiltraten.

Ausgedehnte plattenförmige, teils konfluerte leukotische Infiltrate in der Magenschleimhaut und -wand mit multiplen bis kleinfingernagelgroßen schüsselförmigen Ulcerationen. Multiple kleine hämorrhagische Nekrosen der Magenschleimhaut. Handtellergröße plattenförmige leukotische Infiltrate im mittleren Abschnitt des Colon transversum. Unregelmäßige subseröse leukotische Infiltrate in der Dünndarmwurzel.

Mäßige regeneratorsche Hämopoese im Femurmark. Mäßige allgemeine Anämie. Kräftige Hämopoese in den platten Knochen.

Gleichmäßige kleinknotige Lebercirrhose mit mäßiger Organverkleinerung (1000 g). Mäßig starke Verfettung und geringer Ikterus der Leber. Geringer allgemeiner Ikterus.

Histologisch:

Magen: Dichte Infiltration aller Wandschichten durch typische Lymphocyten bei CLL sowie vereinzelte Lymphoblasten. Herdförmige Destruktionen der Tunica muscularis sowie ausgedehnte Ulceration der Mucosa.

Zusammenfassung und Bewertung:

Eine CLL ist ungefähr 4 Jahre vor dem Tode diagnostiziert worden. Das Blutbild vom Todestag ist für die Grunderkrankung typisch.

Die massive leukotische Infiltration aller Magenwandschichten mit der histologisch nachgewiesenen herdförmigen Destruktion der Tunica muscularis ist allerdings außergewöhnlich. Die lokale destruierende Wirkung der zellulären Infiltrate auf das

präexistente Muskelgewebe geht über das hinaus, was im Fall von Lymphknoten als atrophiebedingter Kapselschwund bei leukotischer Infiltration bezeichnet wurde (siehe S. 11). Die Befunde am Magen müssen auch in Anbetracht der möglichen Störung der Motorik als gravierend angesehen werden. Der Fall wird daher als CLL mit gleichzeitiger gastral-er sarkomatöser Manifestation (hochdifferenziertes lymphocytäres Sarkom) eingestuft.

DIAGNOSE:

CLL mit hochdifferenziertem lymphocytärem Sarkom des Magens.

Fall 268/73 männlich, 64 J.

Klinischer Verlauf:

Seit 8.4.1972 in hämatologischer Sprechstunde wegen chronischer lymphatischer Leukämie.

18.10.1972: 30.000 Leukocyten/mm³, davon 92 % Lymphocyten. Nachweis von sog. Gumprechtschen Kernschatten.

7. 3.1973: Cerebraler Insult mit flüchtiger Hemiparese links.

Meningismus: Verdacht auf leukotische
Meningenbeteiligung.

Liquor: 7.400/3 Zellen; lymphatische Zellen.
Protein 2,4 g/l.

16. 3.1973: 12000 Leukocyten/mm³, davon 71 % Lymphocyten.

30. 3.1973: Tod

Pathologisch-anatomische Diagnose (Auszug)

Makroskopisch:

Sarkomatose: Multiple bis über hühnereigroße Tumorherde unter der Pleura costalis beiderseits paravertebral und intercostal. Sarkomatöser Befall von Lymphknoten neben der Bauchorta (übrige Lymphknoten klein und unauffällig). Multiple bis knapp kirschengroße Tumorknoten in beiden Nieren; größere Metastase * im 12. Brustwirbelkörper.

Vergrößerte Milz (620 g) mit diffuser Hyperplasie der roten Pulpa. Gering vergrößerte braune Leber (1750 g) mit geringer venöser Blutstauung.

Starke allgemeine Anämie, erhebliche regeneratoische Hämo-
poese im Femurmark. Geringe Kachexie.

Histologisch:

Paraaortaler Lymphknoten: Dichte diffuse Infiltration des Parenchyms durch kleine lymphocytäre Zellen mit kaum erkennbarem Cytoplasma, unregelmäßig gestalteten, manchmal gebuchteten Kernen. Das Kernchromatin ist fein verteilt, der Nukleolus überwiegend dicht und kaum erkennbar. Ausgedehnte Kapseldestruktion und zelluläre Ausbreitung in das perinoduläre Gewebe. Die beschriebenen malignen Zellen sind identisch mit denjenigen aller weiteren sarkomatösen Herde.

Andere Lymphknoten: Erhebliche Zelldepletion; kein sarkomatöser Befall.

Leber: Multiple kleinherdige periportale und intralobuläre Ansammlung von beschriebenen Sarkomzellen.

Milz: Aktivierte weiße Pulpa. In den Sinus der roten Pulpa einige der beschriebenen malignen Zellen. Hyperplasie von Retikulumzellen und Lymphoblasten, teilweise mit pleomorphen beschriebenen Zellen in den Pulpasträngen.

Nieren: Kleinherdige, teils konfluierende sarkomatöse Infiltrate vorwiegend im Rindeninterstitium mit teilweiser Destruktion

orthologischer Strukturen.

Skelettmuskulatur (intercostal): Ausgedehnte Destruktion bei infiltrativem Wachstum eines lymphocytischen Sarkoms.

Neuropathologische Diagnose:

Meningeale Sarkomatose. Hirnmetastasen.

Zusammenfassung und Bewertung:

Eine CLL ist 1 Jahr vor dem Tode diagnostiziert worden. Das Differentialblutbild sowie der Nachweis Gumprechtscher Kernschatten vom 18.10.72 lassen an der Diagnose keinen Zweifel.

Der circa 1 Monat vor dem Tod aufgetretene Meningismus läßt an eine leukotische Meningenbeteiligung denken. Diese konnte durch den Liquorbefund erhärtet werden.

Pathologisch-anatomisch ist makroskopisch eine Sarkomatose mit Tumorherden unter der Pleura costalis, in paraaortalen Lymphknoten, in den Nieren und im 12. Brustwirbelkörper festzustellen. Neuropathologisch ist neben einer meningealen Sarkomatose auch eine Sarkometastase im Occipitalpol festgestellt.

Histologisch zeigen die Sarkomzellen lymphocytären Charakter. Die Differenzierung ist mittelgradig. Gemäß der Kieler Nomenklatur handelt es sich hier um maligne Zellen mit Germinocytencharakter (100). Gemäß RAPPAPORT (1966) dürfte das Sarkom als mittelgradig differenziertes, diffuses lymphocytäres malignes Lymphom einzuordnen sein.

DIAGNOSE:

Diffuses Germinocytom (syn. malignes Lymphom, lymphocytisch, mittelgradig differenziert; follicle centre cell tumour, small cleaved cell type).

Fall 688/73 weiblich, 69 J.

Klinischer Verlauf:

Seit 1962 ist eine CLL bekannt.

Bis 1970 lagen die Leucocytenwerte unter 50.000. Die Lymphknoten waren nur gering vergrößert. Keine klinische Symptomatik. Keine spezifische Therapie. Ab 1970 in hämatologischer Sprechstunde der Med. Poliklinik.

Blutbildbefunde:

22. 4.70 52.000 Leucocyten
5. 5.70 31.100 " , 93 % Lymphocyten

Sternalmark (28.5.70): Lymphocytäre Infiltration bei CLL

30. 6.70 41.000 Leucocyten, 96 % Lymphocyten
+ Gumprechtsche KS
22. 9.70 40.000 " , 87 % Lymphocyten
5. 1.71 46.000 " , 84 % " , Gumpr.
30. 3.71 45.700 " , 88 % " , Gumpr.
10. 8.71 25.900 " , 88 % " ,
1. 2.72 23.500 " , 84 % "
1. 8.72 18.700 " , 80 % "
7.11.72 14.800 " , 72 % " , Gumpr.
5.12.72 5.800 " , 55 % " , Gumpr.
27. 2.73 7.200 " , 40 % "
2. 6.73 12.100 " , 8 % "
10. 7.73 4.100 " , 43 % "
17. 7.73 3.200 " , 60 % " , Reizformen
14. 8.73 13.400 " , 12 % "
21. 8.73 11.300 " , 11 % "
28. 8.73 8.200 " , 11 % "
4. 9.73 10.700 " , 18 % "

Röntgen (17.7.73):

Multiple konglomerierte Lymphome im Hilusgebiet und im oberen vorderen Mediastinum.

3.10.73 Tod

Therapie:

Ende 1972 mehrfache lokale Strahlentherapie cervical links sowie inguinal bei massivem Ödem beider Beine. Keine Cyto- statikaapplikation.

Pathologisch-anatomische Diagnose (Auszug):

Makroskopisch:

Erhebliche Vergrößerung der externen und viszerale Lymphknoten mit teilweise großen Lymphknotenkonglomeraten vor allem retroperitoneal und inguinal.

Vergrößerte Milz (500 g) mit teils diffuser, teils herdförmiger Infiltration sowie mit einem über kirschgroßen weitgehend hyalinisierten Knoten. Diffuse Vergrößerung der Leber

ohne Herdbildungen (2.250 g). Ziemlich starke herdförmige Infiltration des Marks der Röhrenknochen, geringere der Wirbelkörper und des Sternums. Mehrere größere Nekrosen in Wirbelkörpern der unteren Brust- und der Lendenwirbelsäule.

Starke diffuse Infiltration des erheblich vergrößerten Uterus, der Vaginalwand und der Adnexe sowie des Beckenperitoneums. Flache subpleurale Infiltrate in beiden Lungen.

Starke allgemeine Anämie. Kompression der Vena cava inferior mit Infiltration der äußeren Wandschichten bei stark vergrößerten umgebenden Lymphknoten. Erhebliches Ödem beider unteren Gliedmaßen.

Histologisch:

Lymphknoten: Destruktion der präexistenten Strukturen durch mäßig faserreiches Gewebe mit pleomorphen Zellen vom Typ der Hodgkin- und Sternberg-Zellen mit teils mäßig starker lymphocytärer Präsenz (Abb. 18, 19), teils erheblicher Lymphocyten-depletion. Vereinzelte eosinophile Granulocyten.

Häufig Wucherungen auch jenseits der Lymphknotenkapsel.

Milz: Herdförmige, faserreiche sarkomatöse Bezirke mit überwiegend pleomorphen Zellen vom Typ der Hodgkin- und Sternbergzellen, in geringerem Ausmaß mit eosinophilen Granulocyten und Lymphocyten. Weiße Pulpa mit lockerer Infiltration durch Hodgkin- und Sternberg-Zellen und in geringem Ausmaß mit Plasmazellen und eosinophilen Granulocyten.

Uterus, Tube: Diffuse Proliferation von überwiegend Hodgkin- und Sternbergzellen mit geringer Anzahl eosinophiler Granulocyten unter Destruktion präexistenter Strukturen.

Wirbelkörpermark: Großflächiger Herd mit überwiegend Hodgkin-Zellen sowie eosinophilen Granulocyten. Nur geringer Lymphocytenanteil. Andere Markbezirke mit herdförmigen Lymphocytenansammlungen (Abb. 20). Teilweise mäßig starke Vermehrung eosinophiler Granulocyten und geringe Plasmocytose im orthologischen Mark.

Lunge: Ausgedehnte faserreiche subpleurale, hochgradig lymphocytenarme Lymphogranulomatose (Hodgkin-Sarkom) mit netzförmiger Ausbreitung im Lungengerüst (Abb. 21). Manschettenförmige perivaskuläre Wucherungen, häufig auch intraalveoläre Ausbreitung. Vereinzelte Gefäßleinbrüche.

Weiterer sarkomatöser Befall von Pancreas, großem Netz, Nieren und Peritoneum.

Zusammenfassung und Bewertung:

Eine CLL ist seit 1962 bekannt. Der Krankheitsverlauf war bis 1970 nicht progredient. Daher war eine cytostatische Therapie nicht vorgenommen worden. Das Sternalpunktat vom 28.5.70 sowie die Blutbildbefunde bis Ende 1972 lassen an der Diagnose keinen Zweifel.



Abb. 18 Lymphknoten (SN 688/73) 160 x

Zerstörung präexistenter Strukturen durch eine hier noch lymphocytenreiche Lymphogranulomatose mit erheblichem Anteil an Hodgkin- und Sternbergzellen.

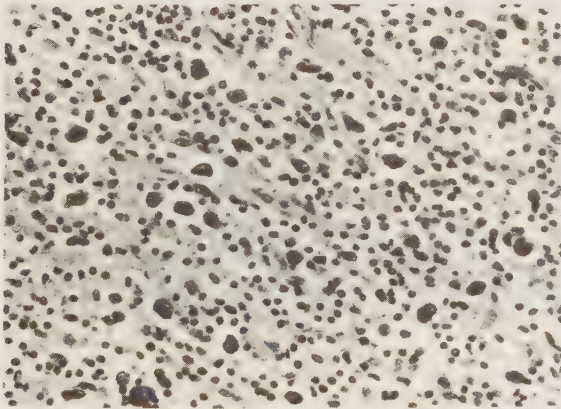


Abb. 19 Lymphknoten. (SN 688/73) 400 x

Ausschnittsvergrößerung zu Abb. 18

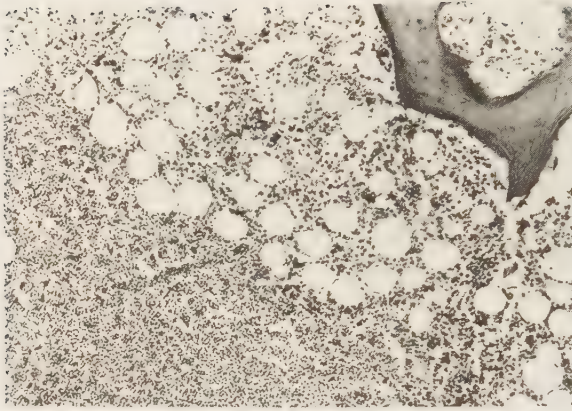


Abb. 20 Wirbelkörpermark. (SN 688/73) 100 x
Herdförmige Lymphocyteninfiltration im Rahmen
der CLL.

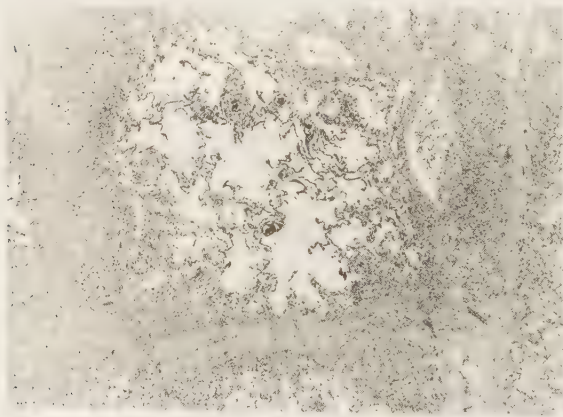


Abb. 21 Lunge (SN 688/73) 31 x
Ausbreitung eines Hodgkin-Sarkoms im Lungengerüst.

Im klinischen Verlauf ist bemerkenswert, daß bis zum April 1971 eine relativ konstante absolute Lymphocytose um 35.000 Zellen/mm³ bestand. Bis November 1972 fiel dann der Lymphocytenwert kontinuierlich auf ca. 10.000 ab. Ab Dezember 1972 bewegen sich die absoluten Lymphocytenwerte weitgehend im Normbereich (2 Werte entsprechen einer geringen absoluten Lymphopenie). Der Beginn der kontinuierlichen Regression der absoluten Lymphocytose liegt demnach zwischen April und August 1971, also zu einem Zeitpunkt ohne bisherige spezifische Therapie (lokale Strahlentherapie erst Ende 1972).

Die Autopsie zeigt erheblich vergrößerte, teils konglomerierte Lymphknoten. Die Milz ist teils diffus, teils herdförmig sarkomatös infiltriert.

Weiterhin ist die sarkomatöse Infiltration im Knochenmark betont herdförmig, in den Lungen bandförmig und flach subpleural sowie im Uterus und Vaginalwand diffus, dabei ist der Uterus erheblich vergrößert.

Mikroskopisch erweisen sich die makroskopisch beschriebenen Infiltrate als typisches lymphogranulomatöses Gewebe. Histologisch ist der Typ des Morbus Hodgkin einerseits in einigen Lymphknoten lymphocytenreich, andererseits überwiegend lymphocytenarm (besonders in Lunge, innerem Genitale, Knochenmark).

Die CLL als Grunderkrankung ist nur noch an herdförmigen Lymphocytenansammlungen im Knochenmark erkennbar. Dieser Befund korreliert mit dem Rückgang der klinischen Befunde der Leukämie (absoluter Lymphocytenwert/mm³ von circa 40.000 auf 1.000). Die Vorstellung, daß primär eine langjährige lymphocytenreiche Form der Lymphogranulomatose vorgelegen habe, ist mit dem Hinweis auf die langjährige Lymphocytose sowie die eindeutig Differentialblutbilder abzulehnen.

DIAGNOSE:

Morbus Hodgkin (lymphocytenarmer Typ) bei langjähriger und terminal weitgehend geschwundener CLL.

b) DISKUSSION

Unter 20 primär an CLL erkrankten Menschen finden sich 5 mit der Entwicklung eines Sarkoms des lymphoretikulären Gewebes. Der Anteil von 25 % ist gemessen an den bisherigen Vorstellungen über Komplikationen bei CLL äußerst hoch.

Die Fälle 34/70 und 268/73 stellen zweifelsfrei gering bzw. mittelgradig differenzierte Lymphosarkome dar.

Fall 223/72 bietet insofern Besonderes, als die massive leukotische Infiltration der Magenwand klinisch den Verdacht auf ein koexistentes Magen-neoplasma geweckt hat. Makromorphologisch zeigen sich ausgedehnte plattenförmige Infiltrate. Diese sind nach CORNES und JONES (1962) die häufigste Form der leukotischen Manifestation am Magen. Seltener finden sich noduläre protuberierende, pseudopolypöse Formationen (98) sowie die diffuse Infiltration mit einer gyrierten Oberflächenstruktur. Im vorliegenden Fall zeigt sich eine multiple Destruktion der Tunica muscularis. Die unter morphologischen und funktionellen Gesichtspunkten gravierende Strukturzerstörung kann nicht mehr unter dem Begriff "infiltratbedingte Atrophie" subsummiert werden. Diese Destruktionen rechtfertigen die Feststellung eines lokal sarkomatösen Prozesses. Dabei sind die beteiligten Zellen morphologisch identisch mit denen der Grundkrankheit. Hier wird nicht etwa behauptet, daß eine Grunderkrankung eine andere abgelöst habe, vielmehr werden in Anlehnung an die Vorstellungen von LUKES (1968) malignes Lymphom und Leukämie nicht als prinzipiell different angesehen. Sie unterscheiden sich hinsichtlich der primären Proliferationsform (primär lokal - primär generalisiert) und in der Auswirkung der malignen Zellinfiltrate auf die benachbarten präexistenten Strukturen.

Die Fälle 7/69 und 688/73 sind besonders außergewöhnlich.

Im ersten Fall zeigen sich morphologisch neben den Zeichen einer CLL wechselnd dichte Herde eines pleomorphzelligen Retikulumzellsarkoms mit teilweise stark sklerosiertem Fasergerüst.

Ein analoger Fall wurde erstmals von Maurice N. RICHTER 1928

in New York beschrieben. Auch er findet keine Übergangszellen zwischen den pathologischen Lymphocyten der CLL und pathologischen Retikulumzellen.

Fall 688/73 zeigt eine lymphocytenarme Form des Morbus Hodgkin bei langjährig verlaufener und terminal weitgehend geschwundener CLL.

In beiden Fällen muß die Entwicklung des zweiten Malignoms als nicht therapiebedingt angesehen werden.

Weitere Fallbeschreibungen mit der Entwicklung eines Retikulosarkoms im Verlauf von CLL geben ROULET (1932), LOESCH (1932) und AHLSTRÖM (1938). 1959 und 1960 sind 2 Einzelbeobachtungen durch KONSTANTINOVICH sowie durch IBBOTSON und KINGSTON mitgeteilt.

1964 beschreiben LORTHOLARY et al. 4 Fälle einer CLL mit terminal zusätzlicher Proliferation von malignen Retikulumzellen. Davon werden 3 Fälle als Morbus Hodgkin eingeordnet. Sie weisen insofern atypischen Charakter auf, als granulomatöse Formationen fehlen. Ein Fall wird als Retikulohistiosarkomatose bezeichnet. Wie in den beiden Fällen der eigenen Serie treten in allen 4 Fällen keine zellulären Übergangsformen zwischen lymphocytären und retikulocytären Zellen auf. Bei zunehmender Retikulumzellproliferation nimmt die lokale Lymphocytendichte ab. Die CLL als Grunderkrankung bleibt jedoch histologisch nachweisbar.

Da im Fall der Retikulohistiosarkomatose stark pleomorphe Retikulumzellen ähnlich Sternbergzellen auftreten, fassen LORTHOLARY et al. (1964) alle 4 Fälle als nosologisch einheitlich auf. Sie schlagen vor, in Ehrung des Erstbeschreibers einer derartigen morphologisch nachgewiesenen Syntropie (CLL+Morbus Hodgkin; CLL+Retikulosarkom), den Begriff "Syndrome de Richter" zu verwenden.

LORTHOLARY et al. betonen, daß 2 klinische Zeichen in allen 4 Fällen den Übergang in ein Sarkom kennzeichnen, nämlich:

1. permanentes unerklärliches Fieber,
2. Schwinden der Lymphocytose.

Im Fall 7/69 sind antibiotisch schwer beeinflussbare Fieberschübe aufgetreten. Für Fall 688/73 ist bezüglich des Fiebercharakters nichts zu eruieren (klin. Akte).

Eine Regression der absoluten Lymphocytose im Rahmen der CLL ist in beiden Fällen beobachtet.

Im Fall 7/69 ist der Wert innerhalb eines knappen halben Jahres ohne spezifische Therapie auf 50 % des Ausgangswertes gefallen. Im Fall 688/73 hat die Lymphocytose therapieunabhängig bis auf Werte im unteren Normbereich abgenommen. Der Beginn der kontinuierlichen Abnahme der Lymphocytose kann zeitlich recht genau angegeben werden und liegt ungefähr 2 1/4 Jahre vor dem Tod. In diesem Fall sind die morphologischen Zeichen der Grunderkrankung fast völlig geschwunden (nur noch im Knochenmark nachweisbar).

Derartige Fälle, in deren Verlauf die CLL "ausgelöscht" wird, bezeichnen LORTHOLARY et al. (1967) anhand eines Einzelfalls als dem Richter-Syndrom ähnlich. Gleichartige Fälle mit völligem Schwund der primären CLL beschreiben ROULET 1931, DUBOIS-FERRIERE und RUDHARDT 1965 und HOERNI 1973.

Es bleibt abzuwarten, ob diesen Fällen eine besondere Bedeutung hinsichtlich nosologischer und pathogenetischer Gesichtspunkte zukommt. Es ist zu betonen, daß viele Fälle von Richter-Syndrom eine spontane, nicht therapieinduzierte Regression der Lymphocytose zeigen. Deren Geschwindigkeit sowie die klinische Verlaufsdauer des sekundären Malignoms dürften mitentscheidend sein für das zum Zeitpunkt des Todes vorliegende Ausmaß der CLL. Der Fall 688/73 steht hinsichtlich der CLL an der Grenze der Nachweisbarkeit.

Welche pathogenetischen Mechanismen könnten der Sarkomentwicklung zugrunde liegen?

Möglich ist in Anlehnung an die Hypothese über die Entstehung des Morbus Hodgkin von ORDER und HELLMAN (1972), daß der Entwicklung des Morbus Hodgkin bei CLL eine Interaktion zwischen normalen und durch Tumurviren antigenetisch alterierten T-Lymphocyten mit der Entwicklung von neoplastischen Retikulum-

zellen zugrunde liegt. Dies könnte möglich sein, zumal bekannt ist, daß bei CLL die T-Lymphocytenfraktion in Absolutwerten normal oder meist erhöht sowie funktionell intakt ist (162).

Es wäre lohnend, bei Verdacht auf Entwicklung eines Richter-Syndroms den Verlauf von Funktion und Kapazität des T-zell-abhängigen zellulären Immunsystems (PHA-Stimulation, Immunreaktion vom verzögerten Typ) zu prüfen.

Die kontinuierliche Abnahme der pathologischen Lymphocyten (wahrscheinlich B-Zellen) im Fall 688/73 dürfte pathogenetisch mit dem später akquirierten Morbus Hodgkin verknüpft sein, zumal diese Erkrankung ohnehin fast immer mit einer Lymphopenie einhergeht.

Festzuhalten bleibt, daß in einem cytostatisch therapierten Fall (441/75) außerhalb des untersuchten Zeitraums generalisierte pleomorphe "Retikulumzellen" vom Typ der Hodgkin- und Sternbergzellen aufgetreten sind.

Bezüglich der Entwicklung der Retikulumzellsarkome im Rahmen der CLL ist zunächst keine immunpathologische Erklärungsmöglichkeit anzubieten. Im Fall 7/69 handelt es sich eindeutig um ein pleomorphes Retikulumzellsarkom. Es wäre aber in kommenden Einzelfällen zu prüfen, ob nicht die "retikulumzelligen" Proliférate transformierte Lymphocyten darstellen (s. S. 16). Hier wäre dann wiederum die wohl quantitativ und qualitativ unbetroffene T-Zellfraktion bei der gewöhnlichen CLL die verdächtige Matrix.

Die abnehmende Lymphocytose könnte beeinflußt sein durch die allerdings in nur geringem Umfang nachgewiesene Phagocytose von Lymphocyten durch möglicherweise pathologische Retikulumzellen.

Diesbezüglich muß phänomenologisch festgehalten werden, daß fokale und disseminierte, teilweise riesenzellige Retikulumzellproliférate in Lymphknoten von 2 behandelten Fällen (s. S. 12) beobachtet sind. Diese können in Analogie zu identischen Bildern in einigen Lymphknoten des Falls 7/69 als frühes morphologisches Zeichen einer Retikulosarkomentwick-

lung im Rahmen einer CLL angesehen werden.

Weitere Beschreibungen der Syntropie von CLL und Retikulo-sarkomatose finden sich bei DUBOIS-FERRIERE und RUDHARDT (1965), LORTHOLARY et al. (1967), GIVLER (1968) und HOERNI (1973). Weitere Veröffentlichungen kommen aus Polen (40, 45) und Italien (41).

Die Gesamtzahl der beobachteten Fälle dürfte sich damit zwischen 15 und 20 bewegen (Übersicht: VAURABOURG 1973). Der Morbus Hodgkin bei CLL wird demgegenüber wesentlich häufiger gesehen (59, 68). Im deutschen Sprachraum geben KEISER et al. (1961) und ALBRECHT (1968) Fallbeschreibungen.

Verwunderlich ist allerdings, daß in Deutschland der Begriff des "Richter-Syndroms" unbekannt geblieben ist, während er in übrigen europäischen hämatologischen Kreisen offensichtlich vielbeachtet wird. Zumindest stellt der Fall 7/69 in weitgehender Übereinstimmung mit dem erstbeschriebenen von Richter eine Rarität dar, die meines Wissens unter dieser Bezeichnung bisher im deutschen Raum nicht beschrieben wurde.

Die Ähnlichkeit der beiden vorgestellten Sarkomentwicklungen bei CLL (M. Hodgkin, lymphocytenarme Form sowie Retikulo-sarkomatose) im klinischen Verlauf sowie in der zellulären Zusammensetzung rechtfertigen zunächst den zusammenfassenden Begriff "Richter-Syndrom".

Immunpathologische Untersuchungen sowie Verlaufsbeobachtungen könnten zur Klärung der Pathogenese beitragen. Die T-Lymphocytenfraktion der CLL ist allerdings als Matrix zumindest für die Entwicklung des Morbus Hodgkin verdächtig.

c) ZUSAMMENFASSUNG

Bei 20 primär an CLL Erkrankten traten in 25 % Malignome des lymphoretikulären Gewebes auf.

In 2 Fällen hatten sich Lymphosarkome geringer bzw. mittelgradiger zellulärer Differenzierung entwickelt. Die Grunderkrankung war pathologisch-anatomisch nur noch in geringem Ausmaß oder gar nicht mehr nachweisbar.

In einem Fall wurde die ausgedehnte leukotische Infiltration der Magenwand mit histologisch nachgewiesener Destruktion der Tunica muscularis als lokal-sarkomatöser Prozeß gewertet. Hier haben die der Grunderkrankung zugrunde liegenden Lymphocyten lokal destruierenden Charakter angenommen.

Weiterhin wurden 2 Fälle beobachtet, die dem "Richter-Syndrom", einer Syntropie von CLL und M. Hodgkin bzw. Retikulosarkom, entsprechen: 1. Die Entwicklung eines Morbus Hodgkin vom lymphocytenarmen Typ circa 9 Jahre nach der Diagnosestellung einer nicht progredienten CLL, 2. Ein pleomorphzelliges Retikulosarkom circa 1/2 Jahr nach der Diagnose einer CLL.

In beiden Fällen muß die sekundäre Entwicklung eines Malignoms als nicht therapiebedingt angesehen werden.

Auf die bei der sekundären Entwicklung des Malignoms progrediente Rückbildung der Lymphocytose im Rahmen der Grunderkrankung wird besonders hingewiesen. Die histologischen Zeichen der Grunderkrankung waren in beiden Fällen unterschiedlich stark geschwunden.

Die an Lymphknoten zweier "gewöhnlicher" Fälle von CLL festgestellten herdförmigen und disseminierten Proliferate von Zellen, die Retikulumzellen ähnlich sind, sowie die Bildung von pleomorphen mehrkernigen Riesenzellen werden wegen entsprechender Bilder einiger Lymphknoten des Falls mit der Entwicklung des Retikulumzellsarkoms als dessen Vorstadium angesehen.

In beiden Fällen von Richter-Syndrom wird die bei CLL weitgehend unbetroffene T-Zellfraktion als Matrix für die sekundäre Sarkomentwicklung erwogen.

Unter Hinweis auf bisher mitgeteilte Fälle von Retikulum-
zellsarkomen bei CLL wird die Seltenheit des "Richter-Syn-
droms" herausgestellt, das zwar im europäischen Schrifttum
durchaus geläufig, in Deutschland aber kaum bekannt ist.

II. Zweitmalignome

Über die Koinzidenz von Malignomen, deren Matrix außerhalb des lymphoretikulären und hämoretikulären Gewebes liegt, und chronischer lymphatischer Leukämie ist häufig berichtet worden. 1952 gibt BERESFORD 19 Fälle mit Neoplasien bei 106 Patienten mit CLL (= 18 %) an. Darunter waren 10 Hautcarcinome (= 9 %).

5 Studien vergleichen die ermittelten Inzidenzen mit der erwarteten Häufigkeit von Carcinomen in alters- und geschlechtsentsprechenden Kollektiven. BERG (1967) sowie GUNZ und ANGUS (1965) fanden bei CLL eine erhöhte Inzidenz von Hautcarcinomen. STAVRAKY et al. (1970) konnten kein häufigeres Auftreten von Hautcarcinomen und anderer Neoplasien im Verlauf von CLL ermitteln. HYMAN (1969) fand bei 209 Fällen von CLL in 34,4 % eine oder mehrere Neoplasien. Dieser Wert liegt weit über dem Erwartungswert eines alters- und geschlechtsentsprechenden Vergleichskollektivs. MANUSOW und WEINERMAN (1975) ermittelten, daß das Risiko für eine Carcinomentwicklung bei CLL 3mal höher ist als in einer alters- und geschlechtsentsprechenden Vergleichspopulation. Hautcarcinome finden sich sogar 8mal häufiger. Sie beobachteten 16 Malignome nach der Diagnosestellung einer CLL unter 102 Fällen (= 16 %). Werden die Hautcarcinome abgezogen, ergibt sich ein Anteil von 10 %.

Im eigenen Kollektiv von 20 Fällen treten 2 Carcinome nach der Diagnosestellung einer CLL auf (= 10 %). Dieser Wert korrespondiert gut mit denjenigen von BERESFORD (1952) und MANUSOW und WEINERMAN (1975), wenn Hautcarcinome unberücksichtigt bleiben. Es handelt sich um ein Sigma-Carcinom sowie ein Bronchialcarcinom. In keinem der beiden Fälle kann die Malignomentwicklung mit einer Therapie in Zusammenhang gebracht werden.

In einem Fall trat die CLL nach radiologisch behandeltem Oberkiefercarcinom auf.

Unter Einbeziehung der 5 Fälle mit Entwicklung von Sarkomen des lymphoretikulären Systems beläuft sich demnach der Gesamt-

anteil von Malignomen im Verlauf der CLL in vorliegendem Untersuchungsgut auf 40 %.

SATORY DE HOYOS (1967) berichtete bei 162 Patienten mit CLL in Berlin-West (Zeitraum 1952-1964) über 6 Malignome (5 Carcinome, 1 Myosarkom) nach der Diagnosestellung der Grunderkrankung. Dies entspricht einem Anteil von 3,7 %.

4. MAKROGLOBULINÄMIE WALDENSTRÖM

In dem fünfjährigen Beobachtungszeitraum gelangte lediglich ein Fall einer sog. Makroglobulinämie Waldenström zur Autopsie. Es handelte sich um einen 59-jährigen Mann, bei dem die Diagnose 3 Jahre vor dem Tode gestellt wurde.

Die Autopsie ergibt folgende wesentliche Befunde:

Stark vergrößerte, bis hühnereigroße diffus infiltrierte Lymphknoten paraaortal, iliacaal, inguinal, portal, parapancreal und mediastinal. Bis gut bohngroße Lymphknoten cervical und axillär. Starke Vergrößerung und diffuse Infiltration der Milz (960 g). Mäßig stark vergrößerte Leber (1950g) mit zahlreichen kleinen grauen glasigen Herden.

Unauffälliger lymphatischer Apparat im Magen-Darm-Trakt. Infiltrate in beiden stark vergrößerten Nieren (rechts: 235 g, links 260 g).

Erheblich gesteigerte Hämpoese in den platten und langen Röhrenknochen. Vereinzelte kleinste graue glasige Herde im Mark der langen Röhrenknochen.

Mäßige allgemeine Anämie. Kachexie.

Histologisch können Infiltrate in folgenden Organen nachgewiesen werden:

Herz: Herdförmige subepicardiale sowie perivaskuläre und interstitielle überwiegend lymphocytäre Infiltrate mit vereinzelt Plasmazellen im Myocard beider Ventrikel.

Lunge: Ausschließlich lymphocytäre Infiltrate in dichten subpleuralen Fibrosen.

Leber: Überwiegend kleinzellige lymphocytäre Infiltration der Portalfelder sowie in geringerem Ausmaß der Sinusoide, häufige Grenzlamellendurchbrüche. In den Portalfeldern einige Zellen vom Typ der Retikulumzellen.

Milz: Disseminierte kleine Herde von lymphocytären Zellen in den Sinus, vereinzelte Plasmazellen. Geringe Infiltration der weißen Pulpa, hier auch vereinzelte retikulumzellige Rie-

senzellen. Schütterer lymphocytäre Infiltrate im Gerüst.

Niere: Starke lymphocytäre Infiltrate hauptsächlich im Rindeninterstitium sowie an der Rinden-Mark-Grenze. Unregelmäßige Atrophie von Nephren.

Lymphknoten: Dichte Parenchyminfiltration durch Lymphocyten und Plasmazellen sowie in geringerem Ausmaß durch Zellen vom Charakter der Retikulumzellen. Ausgeprägte Infiltration und Destruktionen der Lymphknotenkapseln teilweise mit Kontinuitätsausbreitung in das perinoduläre Fettgewebe.

Knochenmark: Diffuse lymphocytäre Infiltration sowie Vermehrung von Plasmazellen, Retikulumzellen und Mastzellen. Infiltration der Corticalis sowie des Periostes durch lymphocytäre Zellen.

Bewertung:

Die Zellinfiltrate sind überwiegend lymphocytär. Plasmazellen sind in geringem Maße stets nachweisbar. Lediglich im Lymphknotenparenchym sind sie neben den lymphocytären Zellen reichlich vorhanden.

Bemerkenswert sind die lokalen destruierenden Eigenschaften an Lymphknotenkapsel und Corticalis.

Der Fall bietet pathologisch-anatomisch das Bild, das überwiegend bei der sog. Makroglobulinämie Waldenström gefunden wird (99, 100).

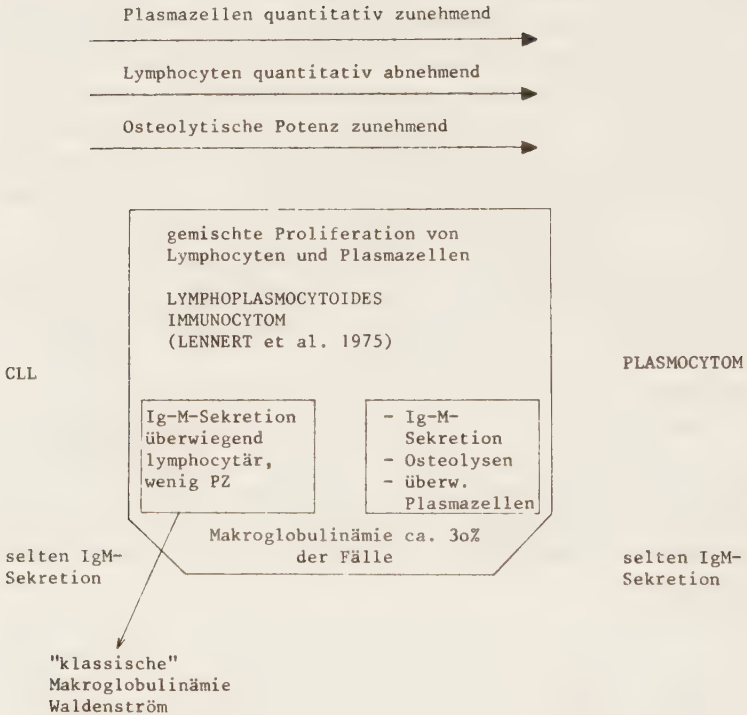
Die Einzelbeobachtung erlaubt keine umfassendere Deutung der morphologischen und nosologischen Stellung dieser Erkrankung. Hervorzuheben ist aber, daß die diffuse Proliferation von lymphocytären und plasmazellulären Formen mit örtlich variablen quantitativen Verhältnissen die Einordnung der Erkrankung zwischen CLL und Plasmocytom erlaubt. Dabei gibt es offenbar fließende Übergänge.

LENNERT et al. (1975) propagieren den Begriff "Lymphoplasmocytoides Immunocytom" und betonen, daß die klassischen Fälle von Makroglobulinämie Waldenström mit überwiegend lymphocy-

tärer Proliferation nur eine Untergruppe darstellen.

Ungefähr 1/3 ihrer Fälle von lymphoplasmacytoiden Immunocyto-
men zeigen eine Ig-M-Vermehrung im Serum. Der sog. Morbus Wal-
denström als Krankheitsentität ist auch deshalb abzulehnen,
weil die selektive Ig-M-Paraproteinbildung kein spezifisches
Kriterium ist. Es sind sowohl Fälle von CLL, als auch von
Plasmacytomen mit Ig-M-Produktion beschrieben worden. Überdies
sind Fälle von Makroglobulinämie Waldenström bekannt, die bei
überwiegender plasmazellulärer Proliferation osteolytische
Herde aufweisen (19, 71). Diese sind damit den Plasmacytomen
sehr ähnlich. Aufgrund einer Literaturübersicht mit 114 Fällen
geben HAUSWALDT et al. (1968) die Häufigkeit von Osteolysen
bei der "Makroglobulinämie Waldenström" mit 10 % an.

Das Feld zwischen CLL und Plasmacytom mit quantitativ wech-
selnd zusammengesetzten Proliferaten von lymphocytären und
plasmazellulären Formen dürfte damit durch das Schaubild
(Fig. Nr. 4) hinreichend skizziert sein. Der Begriff "Lympho-
plasmacytoides Immunocytom" erscheint sinnvoll. Die sog. Makro-
globulinämie Waldenström dürfte dagegen nur eine Untergruppe
darstellen.



destruierende Potenz der zellulären Infiltrate auf ortsständige Strukturen zunehmend →

Schaubild 4: Die Stellung der sog. Makroglobulinämie Waldenström zwischen CLL und Plasmocytom und als Untergruppe des lymphoplasmocytoiden Immunocytoms (LENNERT et al. 1975).

5. PLASMOCYTOM

A.

Häufigkeit

Im fünfjährigen Zeitraum vom 1. April 1969 bis zum 31. März 1974 wurden im Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz 3594 Sektionen vorgenommen. Die Anzahl der diagnostizierten Plasmocytome betrug 23; dies entspricht einem prozentualen Anteil von 0,64 % am Sektionsgut. GÜTHERT et al. (1961) hatten einen Anteil von 0,30 %. GESSNER (1959) weist auf eine Steigerung der Plasmocytomfälle im Obduktionsgut der Nachkriegszeit hin: 1928-1949: 0,09 %, 1950-1958: 0,34 %.

Alter

Das Plasmocytom zeigt eine Häufung zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr. Die Altersverteilung nach dem Sterbealter (Tab. 5) zeigt ein Maximum zwischen dem 60. und 70. und eine fast ebenso große Häufung zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr. (Ältester Patient 78 J.). Ein Plasmocytom jenseits des 80. Lebensjahres ist wohl altersbedingt selten (109). Ebenso ist eine Erkrankung vor dem 40. Lebensjahr selten; Erkrankungen im jugendlichen Alter sind nicht ausgeschlossen und in der Literatur hinreichend dokumentiert (64, 112).

Die Geschlechtsverteilung männlich-weiblich ist 13 : 10 (= 1,3 : 1), bis zum 60. Lebensjahr allerdings 1 : 3. (SCHUBERT 1974: 1,1 : 1 bei 186 Fällen; unter dem 60. LJ.: 1 : 1,3 - INNES und NEWALL 1961: 1,5 : 1 bei 188 Fällen - WEITZEL 1958: 1,3 : 1 bei 57 Fällen). - Arbeiten aus verschiedenen Ländern zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Überwiegend wird auf die Bevorzugung des männlichen Geschlechts hingewiesen. Allerdings berichten finnische Autoren (74) von einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts. N.H. MARTIN (1961) weist darauf hin, daß ältere, sicher zuverlässige Studien (vor 1930) eine starke Dominanz männlicher Erkrankter zeigte, während Untersuchungen nach dem 2. Weltkrieg keinen Zweifel ließen, daß

heute etwa gleiche Inzidenzen bezogen auf das Geschlecht vorlägen.

Überlebenszeit

Die hier zugrunde gelegte Überlebenszeit umfaßt den Zeitraum vom Zeitpunkt der klinischen Diagnose bzw. vom Beginn der für die Krankheit charakteristischen Symptome oder Befunde (z.B. rapider Gewichtsverlust, starke Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, hochgradige Niereninsuffizienz) bis zum Todestermin. Danach liegt die mittlere Überlebenszeit bei 2,1 Jahren. Die wenigen cytostatisch und strahlentherapeutisch behandelten Fälle weisen keine verlängerte durchschnittliche Überlebenszeit auf.

Todesursachen

Die pathologisch-anatomisch ermittelten unmittelbaren Todesursachen verteilen sich wie folgt:

1. Herzkreislaufversagen	10 Fälle	=	43 %
2. Urämie	6 "	=	26 %
3. Bronchopneumonie	4 "	=	17 %
4. Akutes Nierenversagen	3 "	=	13 %

Tab. 5 Altersverteilung gemäß dem Sterbealter

Altersgruppe	♂	♀	Summe
40 - 49	-	1	1
50 - 59	1	2	3
60 - 69	7	3	10
70 - 79	5	4	9
> 80	-	-	-
	13	10	23

Paraproteinbildung

Die hyperplastischen malignen Plasmazellen bilden und sezernieren monoklonale Proteine, die im Serum und teilweise im Urin durch Immunelektrophorese und Ultrazentrifugation charakterisierbar sind. Die Plasmocytomzellen verfügen damit über eine Teilfunktion, die ehemals als pathognomisch für die Erkrankung angesehen wurde. Heute zeigt sich, daß andere Erkrankungen aus dem Formenkreis lymphoretikulärer Systemerkrankungen obligatorisch (sog. Morbus Waldenström) oder fakultativ (Chronische lymphatische Leukämie, Lympho- bzw. Reticulosarkome) pathologische Globuline bilden und bedingt sezernieren können (86). Dabei ist erwähnenswert, daß zunehmend Plasmocytome bekannt werden, die wohl zellulär Paraproteine bilden, aber nicht aus dem Cytoplasma ausschleusen können, bei denen also eine weitere Partialfunktion normaler Plasmazellen gestört ist: sog. nicht-sekretorische Plasmocytome (8, 14, 82, 120, 138).

Heute werden die pathologischen Proteine als Immunglobuline klassifiziert und zwar gemäß ihrer molekularen Eigenschaften in IgM, IgG, IgA, IgE: L-Ketten oder deren Bruchstücke stellen das Bence-Jones-Protein dar.

Bei 19 untersuchten Fällen ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung: Bence-Jones-Proteine in 9 (= 47 %), Ig-G-Paraproteine in 8 (= 42 %), Ig-A-Paraproteine in 3 Fällen. In einem Fall waren sowohl Bence-Jones-Proteine als auch IgG-Paraproteine nachweisbar.

Vergleichsweise finden GALTON und PETO (1973) in einem großen Kollektiv folgende Häufigkeiten: Ig-G: 55 %, Ig-A: 26 %, Bence-Jones: 19 %.

Es wird später untersucht werden, ob die Paraproteintypen mit verschiedenen morphologischen Parametern korreliert sind.

B. MORPHOLOGISCHE BEFUNDE

I. Proliferation

a) Knochenmark

Die autonome Proliferation von pathologischen Plasmazellen beginnt fast ausschließlich im Knochenmark. Dabei können vereinfacht drei Proliferationstypen unterschieden werden:

1. Das seltene solitäre medulläre Plasmocytom,
2. die multiple herdförmige Neoplasie (das multiple Myelom, von Rustitzky 1873 erstmals als Knochenmarkserkrankung herausgestellt),
3. die diffuse Proliferation maligner Plasmazellen.

Die beiden letztgenannten Proliferationsformen sind häufig nicht scharf gegeneinander abgrenzbar. Bei makro- und mikromorphologischer Untersuchung des Knochenmarks läßt sich jedoch der dominierende Wachstumstyp meist eindeutig ermitteln.

Der diffuse Proliferationstyp zeigt einen fast totalen Befall des blutbildenden und fakultativ blutbildenden Marks. Dabei können aber auch kleine gelatinöse osteolytische Herde auftreten. Insgesamt dominiert aber die begleitende diffuse Refazierung der Spongiosa und Demineralisation mit manchmal geringfügigem Röntgenbefund. Ein negativer Röntgenbefund schließt daher ein Plasmocytom nicht aus.

Der klassische multiple knotige Typ des Plasmocytoms zeigt eine herdförmige Proliferation von Myelomzellen; das zwischen den Knoten liegende blutbildende Mark ist weitgehend frei von pathologischen Zellen. Die Herde zeigen hochgradige osteolytische Potenz und sind röntgenologisch gut erkennbar.

Zwischen den beiden Extremformen der räumlichen zellulären Proliferation im Knochenmark gibt es fließende Übergänge, so daß häufig bei einem Patienten beide Proliferationsarten repräsentiert sind. Es dominiert aber meist eine bestimmte Proliferationsform.

Das solitäre Plasmocytom ist sehr selten; es kann langfristig knotig unilokulär bei normalem restlichem Knochenmark wachsen,

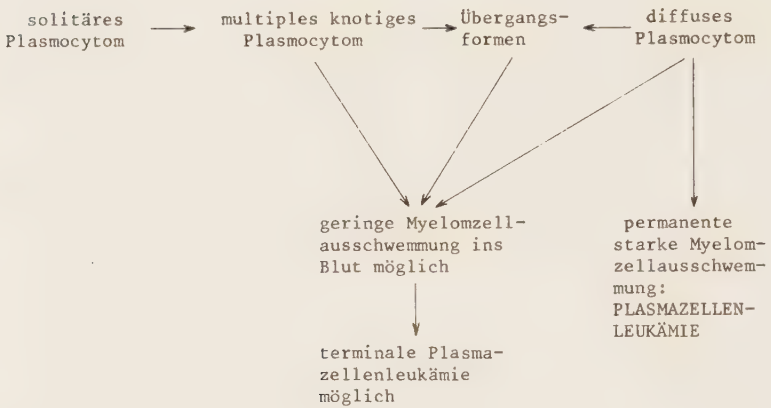
aber auch den Initialbefund eines späteren, das bislang orthologische Mark befallenden Plasmocytoms darstellen. Eine lediglich radiologische Diagnose eines solitären Plasmocytoms ist daher fragwürdig, da eine bereits eingetretene medulläre Generalisation nicht ausgeschlossen werden kann. Ein Fall eines wahrscheinlich primär solitären medullären Plasmocytoms mit späterer medullärer Generalisation wird unten gesondert dargestellt.

Als eine seltene Sonderform ist die Plasmazellenleukämie (20, 54, 133, 152) aufzufassen. Dabei treten über einen längeren Zeitraum Myelomzellen im Blut auf, ihr Anteil am Pool der weißen Zellen sollte nach BICHEL et al. (1952) über 20 % sein. Im Knochenmark liegt bei diesen Fällen überwiegend eine diffuse Proliferation von Plasmocytomzellen vor (133), so daß die Plasmazellenleukämie als Sonderform des diffusen Plasmocytoms aufgefaßt werden kann. Ihr Anteil liegt bei circa 2 % der diffusen Plasmocytome (20). Klinisch zeigen sie einen raschen Verlauf; häufig sind Milz, Lymphknoten und Leber mitbeteiligt. Paraproteinbildung ist nach neueren Untersuchungen gleich häufig wie bei den sonstigen Formen des Plasmocytoms (133). Es kann aber auch bei gewöhnlichen Formen des Plasmocytoms terminal eine Plasmazellenleukämie entstehen.

Knotiges Plasmocytom, diffuses Plasmocytom sowie die Plasmazellenleukämie können als unterschiedliche Manifestationsformen einer Krankheitseinheit aufgefaßt werden (10); sie unterscheiden sich hinsichtlich der lokalen medullären Proliferationsform sowie der Fähigkeit zur hämatogenen Streuung.

Das Schema 7 soll die aufgezeigten Verhältnisse verdeutlichen.

Schema 7: Proliferationsformen des medullären Plasmocytoms



Tab. 8

Proliferationsformen des Plasmocytoms im Knochenmark

multipel,knotig	gemischt			diffus
	überw. knotig	teils knotig, teils diffus	überw. diffus	
7	4	2	6	4
11		2		10
7		12		4
Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Typ 5

Die Tab. 8 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Proliferationsformen im Knochenmark im untersuchten Obduktionsgut. Solitäre Plasmocytome sind nicht berücksichtigt, eine Plasmocellenleukämie ist nicht vertreten. Es zeigt sich, daß sog. Mischtypen mit sowohl knotigem als auch diffusem Wachstum quantitativ dominieren und rein knotige und diffuse Formen nur einen Gesamtanteil von 48 % haben. Dem Plasmocytom als Krankheitseinheit ist morphologisch also sowohl eine Zellwucherung im zellulären Verband, als auch eine lockere diffuse in das orthologische Mark eingestreute Wuchsform eigen. Dabei ist nicht die knotige Proliferationsform die häufigsten, sondern der Mischtyp.

Die Frage, weshalb im Rahmen von Plasmocytomen selten leukämische Verhältnisse herrschen, ist vom Standpunkt des morphologischen Untersuchers nicht befriedigend zu klären. Immerhin wird die Häufigkeit des Myelomzellennachweises im peripheren Blut mit 22 - 73 % angegeben (GINSBERG 1962). Bei normaler Leukocytenzahl machen die Plasmazellen einen Anteil von 1 - 6 % aus, terminal kann es allerdings zu hohen Zellzahlen kommen. Histologisch lassen sich intravasale Myelomzellen gar nicht so selten zeigen, besonders im Bereich extramedullärer Herde.

Besonders bei knotigen Herden im Knochenmark läßt sich manchmal eine deutliche Assoziation der Zellen an das Fasergerüst erkennen (53). Jenes ist dabei im peripheren Knotenanteil verdichtet. Diese angedeutete gewebliche Fixierung könnte eine eingeschränkte Migrationsbereitschaft der Myelomzellen knotiger Herde bedingen (COTTIER et al. 1969). Andererseits könnte die Plasmazellenleukämie als Sonderform des diffusen medullären Proliferationstyps dessen besondere Potenz zur hämatogenen Streuung andeuten.

Folgt man der Vorstellung von der metastatischen Entstehungsweise extramedullärer Herde, so könnte man demnach eine häufigere extraossäre Ausbreitung bei diffusen Plasmocytomen erwarten.

Am untersuchten Obduktionsgut läßt sich allerdings keine Korrelation zwischen dem Proliferationstyp im Knochenmark und der Häufigkeit extramedullärer Manifestationen ableiten. (Tab. 11, siehe S. 84). Eine diffuse Proliferation im Knochenmark führt also gegenüber knotiger Wachstumsform nicht häufiger zu extraossärer Absiedlung von Myelomzellen.

Ein Zusammenhang dürfte dagegen zwischen dem Proliferationstyp im Knochenmark und den mittleren Überlebenszeiten der Gruppen bestehen; diese errechnen sich wie folgt:

KM-Proliferationstyp	1	2,8 Jahre
"	2	2,6 Jahre
"	4	2,3 Jahre
"	5	0,9 Jahre

Bei einer mittleren Überlebenszeit aller Fälle von 2,1 Jahren scheinen diffuse Proliferationstypen gegenüber knotigen Formen einen deutlich reduzierten Verlauf zu haben. Dies mag mit einer unten (S.119) postulierten stärkeren Paraproteinbelastung der Nieren erklärbar sein, wenn man einen größeren Umfang der Zellpopulation diffuser Plasmacytome gegenüber knotigen Typen annimmt. Immerhin finden sich in allen 4 Fällen des Proliferationstyps 5 morphologische Nierenveränderungen im Sinne einer Plasmacytomniere (3 x) oder eines akuten Nierenversagens (1 x). Auch klinisch steht in 3 Fällen eine Nierenkomplikation als Todesursache im Vordergrund (2 x Urämie, 1 x ANV).

Die mittleren Überlebenszeiten der Proliferationstypen 1 und 2 (= 2,7 Jahre) sowie der Proliferationstypen 4 und 5 (= 1,75 Jahre) sind aufgrund der starken Streuung der Einzelwerte nicht signifikant verschieden.

Die Myelomzelle als pathologische Plasmazelle stellt ein Differenzierungsprodukt der zellulären Entwicklungsreihe von einer pluripotenten kleinen Retikulumzelle bzw. nach neuer experimentell ausreichend untermauerter Vorstellung von einem kleinen Lymphocyten zur reifen Plasmazelle dar. Gegenüber der normalen Plasmazelle zeichnet sie sich durch wech-

selnde Größe und Polymorphie, Vergrößerung der Kern-Plasma-Relation sowie einer meist auffälligen Dissoziation der Kern-Plasma-Reifung aus. Dabei weist der Kern meist ein lockeres retikuläres Kernchromatin auf, balkig angeordnetes Chromatin im Sinne einer Radspeichenstruktur ist dagegen selten. Myelomzellen haben gegenüber nicht malignen Plasmazellen durchschnittlich größere Kerne und größere Nucleoli sowie einen größeren Quotienten aus Nucleolus und Kerngröße (168).

Zytologisch ist die Myelomzellpopulation in den weitaus meisten Fällen nicht uniform, sondern zeigt unter Berücksichtigung von Zellgröße und Differenzierungsgrad hinsichtlich des Kernes und des Cytoplasmas gleichzeitiges Vorkommen von Zellformen, die von wenig differenzierten Zellen mit Charakteristika von Retikulumzellen bis zu ausdifferenzierten Zellen ähnlich den reifen Plasmazellen vom Typ Marschalko reichen. Auch lymphocytenähnliche Zellen kommen in gemischtzelligen Populationen zur Beobachtung. Auf dieses breite Spektrum der zellulären Differenzierung in der Myelomzellpopulation haben besonders MALDONADO et al. (1966) in einer elektronenmikroskopischen Studie hingewiesen.

Es ist häufig versucht worden, die Myelomzellpopulation je nach der vorherrschenden Differenzierungshöhe in "unreifzellige" und "reifzellige" Plasmocytome zu klassifizieren und eine Korrelation zum klinischen Verlauf und zur Paraproteinbildung zu ergründen. Die Ergebnisse sind widersprüchlich (13).

Die histologische Untersuchung der Myelomzellen im Knochenmark des vorliegenden Obduktionsgutes zeigt, daß eine Klassifikation in "reifzellige" und "unreifzellige" Formen in den wenigsten Fällen gelingt, da nur in geringem Ausmaß Populationen einer einheitlichen Differenzierungshöhe vorliegen.

Eine Klassifikation gemäß dem Reifegrad der Myelomzellpopulation wurde wie folgt vorgenommen:

Typ I: reifzellig (hochdifferenziert)
 mitteldichtes Chromatinwerk der überwiegend
 exzentrisch gelegenen Kerne; Größenschwan-
 kungen und Mehrkernigkeit möglich.
 Myelomzelle ähnlich der Plasmazelle vom
 Typ Marschalko.

Typ II: gemischtzellige Population mit Zellen des Typs I und III sowie intermediäre Zellformen incl. lymphocytenähnlicher Zellen.

Typ III: unreifzellig (gering differenziert) Zellen mit retikulärem Kernchromatin; häufig zentrische Kernlage; retikulumzell-ähnlich.

Unter 22 Fällen ergibt sich, daß 14 den Typ II repräsentieren, derweil Typ I 5 mal und Typ III 3 mal vertreten sind. Es dominieren also mit einem Anteil von 64 % gemischtzellige Populationen.

Tabelle 9 zeigt eine Gegenüberstellung der cytologischen Typen I-III mit der Art der Paraproteinbildung, der Proliferationsform der Myelomzellen im Knochenmark, der Überlebenszeit sowie mit der Häufigkeit extramedullärer Manifestation der Grunderkrankung.

Tab. 9

Cytologischer Populationstyp	Typ I	Typ II	Typ III
Häufigkeit	5	14	3
Paraproteintyp	3x BJ-Prot. 1x IgG 1x unbek.	-	1x BJ-Prot. 1x IgA 1x unbek.
Proliferations- typ im KM	1,2,2,2,5	-	1,4,5
Überlebenszeit	2,3 J.	1,7 J.	1,3 J.
Extramed. Manifestationen			
knotig/herdig	0	4	0
nur auf das KM beschränkte Fälle	2	2	2

Es interessiert, ob die Typen I und III mit den angegebenen Parametern korreliert sind. Wenn auch die zahlenmäßigen Umfänge zu gering sind, um statistisch verlässliche Aussagen ableiten zu können, so zeigt sich dennoch die beim Typ I deutlich überdurchschnittliche mittlere Überlebenszeit gegenüber

der unterdurchschnittlichen des Typs III (ebenso NORDENSON 1966, gegensätzliche Ergebnisse durch PASMANTIER und AZAR 1969); dies kann sich mit dem leichten Trend des Typs I zu mehr knotigen Proliferationsformen im Knochenmark decken, die gegenüber diffusen Proliferationstypen ebenfalls einen längeren Krankheitsverlauf aufweisen.

Alle anderen Parameter lassen keine Korrelationen mit dem Differenzierungsgrad der Myelomzellpopulation erkennen.

Riesenzellen

Mehrkernige Zellformen treten häufig auf; diese sind dabei mitunter als Riesenzellen einstuftbar (27). Die Kerne sind teilweise nicht gegeneinander abgrenzbar, manchmal auch saumartig an der Zellperipherie konzentriert wie bei pathologischen mehrkernigen Retikulumzellen u.a. im Rahmen der Lymphogranulomatose. Amitotische Zellbilder können beobachtet werden. Weiterhin sind in Fällen mit zahlreichen vielkernigen Zellen Riesenzellen beobachtbar, deren Kerne nicht nur polymorph sind, sondern auch unterschiedliche Chromatinstrukturen aufweisen. So können Kerne mit lockerem bis mitteldichtem Chromatinwerk neben sehr dichten oder gar pyknotischen Kernen liegen. Die Zellkerne der multinukleären Myelom-Riesenzellen können also hinsichtlich Form und Struktur polymorph sein (Abb. 22).

Die mehrkernigen Riesenzellen stellen nicht einen konstanten Anteil an der Myelomzellpopulation, sondern es zeigen sich Abhängigkeiten von topischen und dynamischen Gesichtspunkten. Auffällig ist, daß bei Fällen, die einen hohen Anteil mehrkerniger Riesenzellen in der Myelomzellpopulation des Knochenmarks zeigen, Riesenzellen in extraossären Manifestationsorten vergleichsweise selten auftreten.

Weiterhin zeigt ein Fall (751/72), der neben der dominierenden knotigen Proliferationsform auch diffus infiltrierte Bezirke im Knochenmark aufweist, im letzteren vielkernige Zellen häufiger.

Der erstgenannte Befund könnte unter der Annahme der Kolonisationstheorie auf eine eingeschränkte Migrationsbereitschaft vielkerniger Riesenzellen hinweisen; die hämatogene Besiedlung würde demnach im wesentlichen durch kleinere ein- und zweikernige Plasmocytomzellen vollzogen. Sollten knotige Herde Zonen gesteigerter Proliferation darstellen, so wäre das häufigere Auftreten von Riesenzellen im umgebenen diffus infiltrierten Gebiet mit der Vorstellung vereinbar, daß hier durch langsame Alterung nicht mehr teilungsfähige mehrkernige Riesenzellen den Pool der non growth fraction vergrößern. Dies ließe sich allerdings erst durch geeignete proliferationskinetische Untersuchungen klären, jedoch sprechen analoge Versuchsergebnisse an den mehrkernigen Sternberg-Reed-Zellen bei Lymphogranulomatose dafür, daß Riesenzellen nicht mehr proliferationsfähige Zellen darstellen (130).

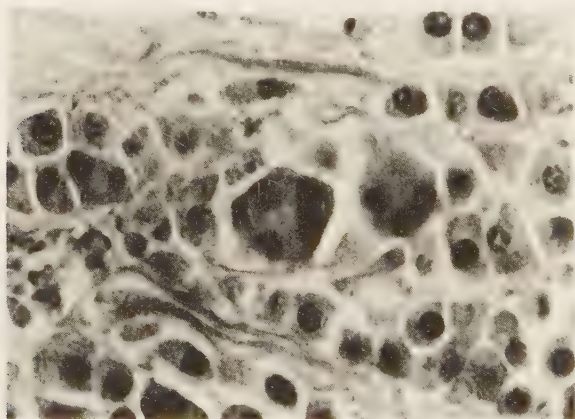


Abb. 22 Knochenmark (SN 586/73) 1130 x
Multinukleäre Myelom-Riesenzelle: Polymorphie
der Einzelkerne hinsichtlich Form und Chromatinstruktur.

Weiterhin zeigen die multinukleären Myelomzellen selten Nekrosen.

Demnach scheint die Häufigkeit des Auftretens mehrkerniger Riesenzellen an die Entstehungsweise (autochthon oder metastatisch) sowie an das Alter des Myelomzellareals geknüpft zu sein.

Der besondere Fall

Der Fall 586/73 bietet einen besonderen klinischen Verlauf und liefert einen Beitrag zur Sonderstellung des solitären medullären Plasmocytoms.

Falldarstellung:

Männlicher Patient, 1904 geboren.

6.10.69: Seit 6 Wochen zunehmende Schwellung am rechten Acromioclaviculargelenk mit ausstrahlenden Schmerzen in den Nacken und rechten Oberarm.

Befund: Infiltrativ und destruierend wachsender Tumor, ausgehend vom lateralen Teil der rechten Clavicula.

10.10.69: Probeexzision Histologisch: Infiltrierend und destruierend wachsender mesenchymaler Tumor. Er ist sehr zellreich und besteht aus meist dichtgepackten verschieden großen runden und rundlichen Zellen. Die Kerne dieser Zellen wechseln nach Größe und Chromatingehalt beträchtlich, nicht selten sind übergroße Kerne anzutreffen. Häufig Mitosen. Das Cytoplasma dieser Zellen ist unterschiedlich stark entwickelt, fällt aber durch eine stärkere Anfärbbarkeit auf. Neben diesen Zellen sind gelegentlich kleinere Rundzellen anzutreffen, die nach cytoplasmatischer und nukleärer Struktur Plasmazellen ähnlich sind. Diesem bösartigen Gewächs ist offensichtlich die Tendenz zur plasmazellulären Differenzierung eigen.
DIAGNOSE: Plasmazellulär sich differenzierendes retikulumzelliges Sarkom (Prof. Dr.W. Masshoff).

27.11.69: Strahlenklinik:

Dg: Retikulosarkom mit ballonartiger Auftreibung der Pars acromialis der rechten Clavicula. Kein Hinweis auf ossäre oder pulmonale Metastasen.

Im folgenden Telekobalt-Bestrahlung der rechten Clavicula.

21.10.70 Zunahme der osteolytischen Metastasen im Bereich

20.1.71: der BWS. Im Bereich der LWS Verdacht auf Destruktionen durch Metastasen.

Im folgenden Bestrahlung des thorakolumbalen Übergangs, später auch der gesamten LWS.

4.2.71: Beginn der Cyclophosphamid-Therapie.

27.1.71: Sternalpunktat: Kein Hinweis auf pathologische Zellen an punktierter Stelle.

26.5.71. Unauffällige Serum-Elektrophorese.

26.1.73: Unauffällige Serum-Elektrophorese.

Im folgenden ist die BSG ständig erhöht, ebenso die alka-

lische Phosphatase im Serum. Präfinal Anstieg des Serum-Kreatinins trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr.

10.8.73: Tod

Pathologisch-anatomische Diagnose (Auszug):

Makroskopisch: Vorwiegend knotiges Plasmocytom: Multiple bis fünfmarkstückgroße Plasmocytomherde in beiden Scheitelbeinen. Diffuse Plasmocytose der gesamten Wirbelsäule mit starker diffuser Osteoporose und einigen bis walnußgroßen Plasmocytomknoten in Lenden- und Brustwirbelkörpern. Zusammensinterung des 9. und 10. Brustwirbels, starke Verschmälerung der Halswirbelkörper. Kleinapfelgroßer osteolytischer Plasmocytomherd im rechten Femurschaft mit Verschmälerung der Corticalis, mutiple bis erbsengroße Plasmocytomherde im Femurschaft und im Sternum. Bis bohnen große Plasmocytomknoten in mehreren Rippen mit Spontanfrakturen. Kleine Plasmocytomherde in der rechten Clavicula.

Allgemeine Anämie. Geringe Aktivierung der Hämpoese im Femurschaft.

Histologisch: Im Knochenmark hochdifferenziertes mittelgradig pleomorphes Plasmocytom (Abb. 23).

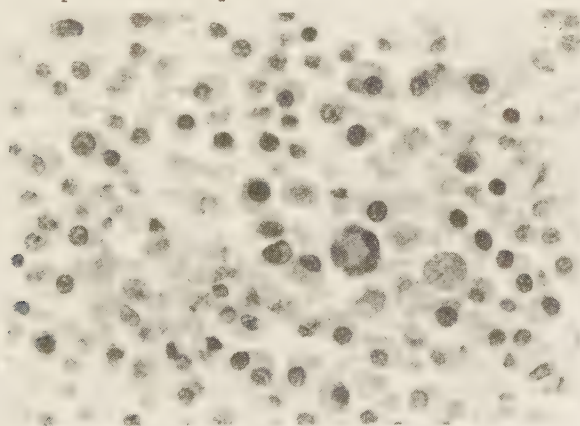


Abb. 23 Knochenmark (SN 586/73) 700 x
Hochdifferenziertes, mittelgradig pleomorphes
Plasmocytom.

Bewertung:

Obwohl der histologische Befund der Primärbiopsie den Verdacht auf eine plasmazelluläre Neoplasie weckte, konnte im weiteren klinischen Verlauf nie ein plasmazellulärer Charakter der Grunderkrankung festgestellt werden. Unter der Annahme eines intraossär generalisierenden Retikulosarkoms wurde deshalb 1 Jahr nach der Primärbiopsie und der Radio-kobalttherapie des claviculären Herdes wiederum strahlentherapeutisch und später cytostatisch behandelt. Ein Sternalpunktat brachte keine Tumorzellen zutage; die Serum-Elektrophorese zeigte keinen M-Gradienten.

Die autoptische Untersuchung zeigte dann 4 Jahre nach Krankheitsbeginn ein überwiegend knotiges Plasmocytom des gesamten Skeletts. Zellulär war es vom hochdifferenzierten Typ.

Bei epikritischer Betrachtung muß festgehalten werden, daß die lichtoptische Untersuchung der Primärbiopsie von der rechten Clavicula im Oktober 1969 den Befund eines malignen mesenchymalen Tumors lieferte. Er war überwiegend von retikulumzelligem Charakter und zeigte partielle Ausdifferenzierung von Zellen zu Plasmazellen.

Die Ende 1970 festgestellten osteolytischen Herde im Bereich der Brustwirbelsäule müssen retrospektiv bereits als knotige Proliferate von Plasmocytomzellen, wie sie autoptisch überwiegend gefunden wurden, gewertet werden.

Das Sternalpunktat ist wahrscheinlich deshalb unrepräsentativ gewesen, weil der knotige Charakter der Neoplasie dominierte und möglicherweise Material aus unbetroffenen Markarealen gewonnen wurde. Auch der auf Paraproteine negative Befund der Serumelektrophorese spricht nicht gegen die Annahme eines bereits Ende 1970 vorliegenden überwiegend knotigen medullären Plasmocytoms, zumal ein Bence-Jones-Typ oder gar ein sog. nicht-sekretorisches Plasmocytom vorgelegen haben könnte.

Folgt man der Vorstellung, daß ein knotiges medulläres Plasmocytom bereits Ende 1970 manifest war, wäre zu prüfen, in

welchem Zusammenhang diese Grunderkrankung mit dem Ende 1969 festgestellten malignen Tumor (hist. Diagnose: Plasmazellulär sich differenzierendes retikulumzelliges Sarkom) der rechten Clavicula steht. Deshalb wurde paraffineingebettetes bioptisches Material nach Aufbereitung und Umbettung in Mikropal elektronenoptisch untersucht. Dabei konnte eindeutig die Diagnose eines gering differenzierten Plasmocytoms gestellt werden (Abb. 24, 25). Die weitaus meisten Zellen sind mäßig differenzierte Plasmazellen, die offensichtlich Proteine sezerniert haben. Vereinzelte undifferenzierte Zellen haben die Charakteristika von lymphoiden Retikulumzellen.

Die zusätzliche elektronenmikroskopische Untersuchung macht es daher wahrscheinlich, daß anfangs ein solitäres, expansiv und destruierend wachsendes Plasmocytom geringer Differenzierungshöhe in der rechten Clavicula vorlag, welches spätestens nach einem Jahr im Knochensystem generalisierte.

Besonders APITZ (1940) betont, daß solitäre Plasmocytome des Skeletts durch sarkomähnliches Verhalten und stärkere Zerstörung ausgezeichnet sein können und manchmal in Weichteile einwuchern. BRÜCHER (1974) stellt heraus, daß mono- und oligosymptomatische Krankheitsfälle mit maligner plasmazellulärer Proliferation nicht als Sonderfälle zu betrachten seien, sondern reguläre Anfangsstadien des Plasmocytoms darstellen. So sieht er "in der Zusammenstellung von Fällen, die monosymptomatisch als solitäres Plasmocytom ossaler und extraossaler Lokalisation oder als monotypische Hyperglobulinämie beginnen und als typisches Plasmocytom enden", einen Beweis dafür, daß es sich lediglich um "verschiedene Manifestationen des Anfangsstadiums der gleichen Erkrankung" handelt.

In seiner Dissertation stellt BAUCHWITZ (1958) einen dem beschriebenen fast gleichartigen Fall vor. Primär wies dieser Fall einen destruierend wachsenden Tumor des Brustbeins auf, der histologisch als "überwiegend plasmazellulär differenziertes Retothelsarkom" aufgefaßt wurde. Später traten im Knochen-

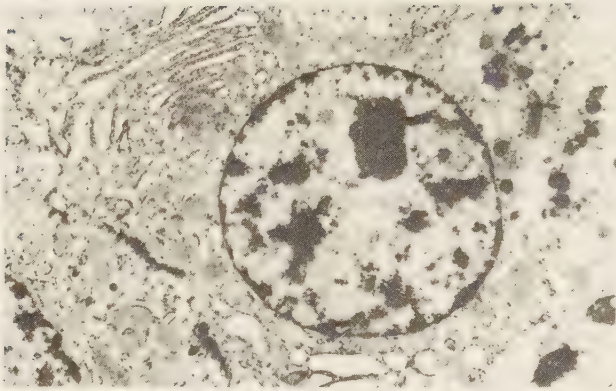


Abb. 24: Tumor der rechten Clavicula (E 3905/69)
Elektronenmikroskopische Aufnahme 6000 x
OsO₄-Kontrastierung nach Auslösung aus
Paraffin. Einbettung in Mikropal.
Mäßig differenzierte Plasmazelle mit reichlich
entwickeltem granuliertem endoplasmatischem
Retikulum.

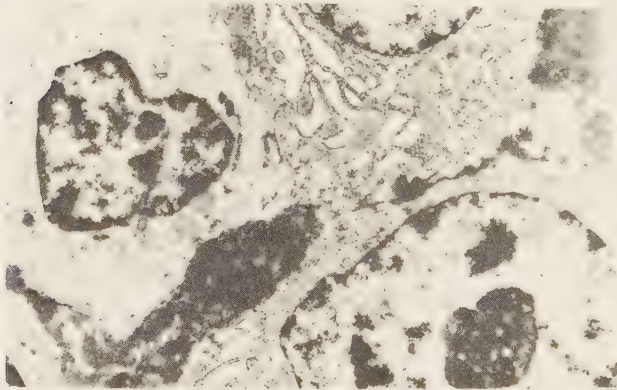


Abb. 25: Tumor der rechten Clavicula (E 3905/69)
Elektronenmikroskopische Aufnahme 6000 x
Präparation wie oben.
Mäßig differenzierte Plasmazellen rechts oben und
unten. Links undifferenzierte Zelle vom Typ der
lymphoiden Retikulumzelle. Interzellulär amorphes
elektronendichtes Material (wahrscheinlich se-
zerniertes Eiweiß).

mark multiple Herde eines mit schwerer Paraproteinämie einhergehenden Plasmocytoms auf. Die malignen Plasmazellen erwiesen sich bei der autoptischen histologischen Untersuchung im Gegensatz zur Primärbiopsie als überwiegend reifzellig.

COHEN et al. (1964) stellten 18 Fälle von solitären Plasmocytomen eingehend dar, von denen im späteren Verlauf 7 eine Dissemination erfuhren.

Besonders die verzögerte, aber drohende Generalisation der malignen Plasmazellproliferate im Skeletsytem bei ossären solitären Plasmocytomen macht eine rasche Diagnosewünschenswert, zumal ein dauerhafter kurativer chirurgischer oder strahlentherapeutischer Eingriff möglich ist. Bei geringer zellulärer Differenzierungshöhe des solitären Plasmocytoms ist eine gleichzeitige elektronenoptische Untersuchung wie am vorliegenden Fall gezeigt von großer diagnostischer Wichtigkeit.

Zusammenfassung

Die medulläre Myelomzellproliferation verläuft zum Zeitpunkt des Todes überwiegend sowohl diffus als auch herdförmig (knotig). Der rein knotige Proliferationstyp hat einen Anteil von 30 %; eine ausschließlich diffuse Myelomzellinfiltration des Knochenmarks findet sich in 18 % der Fälle. Damit stellt der gemischte Proliferationstyp mit 52 % den Hauptanteil.

Eine Korrelation zwischen dem Proliferationstyp im Knochenmark und der Häufigkeit extramedullärer Manifestationen läßt sich nicht ableiten.

Der rein knotige Proliferationstyp ist mit einer überdurchschnittlichen mittleren Überlebenszeit von 2,8 Jahren (Durchschnitt des Gesamtkollektivs: 2,1 Jahre), der rein diffuse Proliferationstyp dagegen mit einer unterdurchschnittlichen mittleren Überlebenszeit von 0,9 Jahren verknüpft. Es wird angenommen, daß gegenüber einem knotigen Myelomzelltyp eine diffuse Proliferation im Knochenmark zu höherer Gesamt-Tumorzellzahl und damit zu einer stärkeren Paraproteinbelastung der Nieren führt. Deren Funktionseinschränkung dürfte ein wesentlicher limitierender Faktor in der Lebenserwartung sein. Dafür spricht, daß unter den 5 Fällen mit diffuser Myelomzellproliferation in 4 Fällen morphologische Nierenveränderungen im Sinne einer Plasmocytomnie oder eines akuten Nierenversagens gefunden wurden.

Eine Klassifikation gemäß dem Differenzierungsgrad der Myelomzellpopulation weist ein starkes Überwiegen gemischt-zelliger Population mit gering und hoch differenzierten Formen der retikulären Plasmazellreihe aus (= 64 %). Hochdifferenzierte (reife) Plasmocytome haben einen Anteil von 22 %, gering differenzierte (unreife) Plasmocytome einen von 13 %.

Eine Korrelation des cytologischen Differenzierungsgrades der Myelomzellpopulation mit der Proliferationsform im Knochenmark, mit der Art der Paraproteinbildung und der Häufig-

keit extramedullärer Manifestationen kann nicht festgestellt werden. Reifzellige Plasmacytome haben allerdings eine überdurchschnittliche, unreifzellige dagegen eine unterdurchschnittliche mittlere Überlebenszeit.

Mehrkernige Myelom-Riesenzellen treten in extramedullären Manifestationen seltener auf als im fallentsprechenden Knochenmark. Darüber hinaus finden sie sich häufiger in diffusen als in knotigen Myelomzellarealen von gemischten Proliferationstypen. Diese Unterschiede werden mit der metastatischen Entstehungsweise extramedullärer Manifestationen und einer postulierten eingeschränkten Migrationsfähigkeit von Riesenzellen sowie mit dem unterschiedlichen Umfang der zellulären Proliferation und dem mittleren Myelomzellalter in knotigen und diffusen Myelomzellarealen des Knochenmarks erklärt.

In einem Fall konnte durch die nachträgliche elektronenoptische Untersuchung der plasmazelluläre Charakter einer von der Clavicula ausgehenden malignen Geschwulst gesichert werden. Diese wurde damit als solitäres medulläres Plasmocytom eingestuft. Eine im späteren klinischen Verlauf eingetretene ossäre Generalisation deutet an, daß das solitäre medulläre Plasmocytom als monosymptomatische Frühmanifestation eines regulären knotigen und/oder diffusen Plasmocytoms aufgefaßt werden muß. Eine sichere Diagnose besonders zellulär gering differenzierter solitärer Plasmocytome ist aufgrund des möglichen kurativen Eingriffs von großer Bedeutung. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung erleichtert eine sichere Einordnung der Tumorzellen.

b) Extramedulläre Manifestationen

Die neoplastische Myelomzellproliferation beschränkt sich in der Regel nicht auf das Knochenmark, sondern findet sich gewöhnlich auch außerhalb des Skelettsystems. Drei größere amerikanische Autopsiestudien nach 1945 geben die Häufigkeit extramedullärer Manifestationen im Rahmen von ossären Plasmacytomen zwischen 65 und 71 % an (34, 72, 129). TALERMAN (1969) findet in Jamaica einen extramedullären Befall in 75 %, REINSHAGEN (1966) in Deutschland dagegen nur in 38,5 % der Fälle. AHERNE (1961) gibt sogar einen Wert von 100 % an; hier war in keinem der 29 Fälle die Myelomzellenproliferation auf das Knochenmark beschränkt.

Milz, Leber und Lymphknoten sind am häufigsten befallen.

Über die prozentuale Häufigkeit und die Organe, die Schwerpunkte der extramedullären Manifestationen bei medullären Plasmacytomen darstellen, gibt eine tabellarische Übersicht Auskunft (Tab. 10).

Es gibt zwei Vorstellungen über die Entstehung extramedullärer Herde: Die der autochthonen Proliferation (72, 108, 151, 165) und die der metastatischen Besiedlung (Kolonisation) vom Knochenmark aus (2, 7, 129, 150).

Für die Theorie der autochthonen Entstehung spricht der Umstand, daß die am häufigsten beteiligten Organe Milz, Leber und Lymphknoten lymphoretikuläres Gewebe beherbergen und als potentielle Bildungsorte von Zellen des hämo- und lymphoretikulären Systems gelten. Es ist außerdem von der Abstammung der Myelomzellen von Sinusendothelien der Milz berichtet worden (2, 107). Der morphologisch nachweisbare Kontakt der Myelomzellen zur Sinuswand sollte allerdings nicht als hinreichender Beweis für diese Annahme angesehen werden. Es dürfte sich bei den beobachteten Bildern vielmehr um Momentbilder der Passage von Zellen durch die Sinuswand handeln.

Für die hämatogene metastatische Besiedlung, die Kolonisation, spricht die Häufigkeit von im peripheren Blut nachweisbaren Myelomzellen.

Tab. 10 Extramedulläre Manifestation medullärer Plasmocytome
(Sammelstatistik)

Autoren	Fälle	Extramedulläre Manifestationen (%)			
		Gesamt	Milz	Leber	Lymphknoten Niere
Churg and Gordon 1950	44	70	68	52	64 -
Hayes, Bennett, Heck 1952	38	71	53	26	37 8
Güthert, Wöckel u. Jänisch 1961	(49)	-	44	20	- 12
Reinshagen 1966	18	38,5	22	22	22 11
Pasmantier und Azar 1969	57	65	30	30	25 17,5
Talerman 1969	28	75	75	53	57 39
Marsch 1975	23	74	61	26	25 13

Befunde von intravaskulären Myelomzellherden in Organen sowie in paravertebralen kleinen Venen scheinen die Kolo-nisationstheorie zu stützen (129, 150).

Die in der vorliegenden Studie untersuchten 23 Plasmocytom-fälle zeigen in 17 Fällen extramedulläre Beteiligung (= 74 %). Dabei wurde nur dann auf Mitbeteiligung erkannt, wenn die vermehrten extraossären Zellen morphologisch den Myelom-zellen des Knochenmarks entsprachen oder undifferenzierter waren; so wurden reaktive Plasmocytosen sicher ausgeschlossen.

Die Häufigkeit und die Proliferationsform extramedullärer Manifestationen lassen keine Korrelation mit Knochenmarks-proliferationstypen oder Paraproteintypen erkennen (Tab. 11). Die von EDWARDS und ZAWADZKI (1967) berichtete Häufung extra-medullärer Herde bei Ig-A-Plasmocytomen kann hiermit nicht bestätigt werden.

Tab. 11 Extraossäre Manifestation

	knotig	klein-herdig	diffus	auf KM be-schränkt
Fall-anzahl	3	1	13 (16 [*])	6
Organe, Häufig-keit	Leber 2x Hoden Dünndarm Haut	Leber 1x	siehe Milz, LK Niere	
KM-Pro-lifera-tionstyp	2,3,4	1	3x Typ 1 3x Typ 2 1x Typ 3 4x Typ 4 2x Typ 5	1,1,1,4,5,5
Parapro-teintypen	BJ-Prot. +IgG Ig A nicht fest-gestellt	IgG	IgG 4x IgA 1x BJ-Prot.5x nicht fest-gestellt 3x	IgG 2x BJ-Prot. 3x IgA 1x

* darin 3 Fälle mit auch knotigen und herdförmigen Manifestationen enthalten.

MILZ

Unter 23 untersuchten Plasmocytomfällen sind in 14 Fällen Myelomzellen in der Milz nachweisbar (= 61 %), in 4 Fällen sind die Manifestationen als geringgradig einzustufen. Die Milz erweist sich damit als das am häufigsten beteiligte Organ. Andere Autoren ermittelten gleichartige Befunde: PASMANTIER und AZAR (1969): 30 %, CHURG und GORDON (1950): 68 %, HAYES et al. (1952): 53 %, CARSON et al. (1955): 58 %, GÜTHERT et al. (1961): 44 %.

Organgewichte: Die Tab. 12 weist eine Häufung zwischen 200 und 300 g aus. Dies entspricht einer mäßigen Organvergrößerung. Darunter sind Organe ohne nachweisbare Myelomzellinfiltration. Eine nur mäßige Organvergrößerung läßt somit keineswegs den Schluß auf eine Mitbeteiligung zu, wie auch umgekehrt normales Milzgewicht diese nicht ausschließt. Die leichteste Milz (90 g) zeigt z.B. einen ausgeprägten Befall. Lediglich eine Gewichtsvermehrung über 400 g scheint eine Mitbeteiligung anzuzeigen. Die Befunde von CHURG und GORDON (1950) entsprechen dem aufgezeigten Trend. Der arithmetische Mittelwert der Organgewichte des vorliegenden Kollektivs ist 243 g (AHERNE 1961: 217 g).

Tab. 12

MILZ	
Gewicht	Anzahl
< 100 g	2
100 - 200 g	8
200 - 300 g	9
400 - 500 g	1
500 - 1000 g	-
> 1000 g	1

Makromorphologisch ergeben sich keine Anzeichen für eine Milzbeteiligung. Scharf abgegrenzte Herde sind auch bei den Fällen nicht erkennbar, die durch ausgeprägte knotige Manife-

stationen in der Leber gekennzeichnet sind (251/71 und 198/72). Der diffuse Organbefall ist mithin makromorphologisch nicht diagnostizierbar.

Histologie:

In 14 Fällen zeigt sich ein Myelomzellbefall (Tab. 13). Dabei liegt ausschließlich eine diffuse Infiltration des Milzparenchyms vor; lediglich ein Fall (198/72) zeigt zusätzlich herdförmige peritrabekuläre Formationen. Der Schwerpunkt der Besiedlung durch neoplastische Zellen liegt in den Milzsinus; quantitativ nur geringfügig ist die weiße Pulpa beteiligt, hier sind meist nur wenige Myelomzellen nachweisbar.

Die pathologischen Plasmazellen sind intrasinusoidal ausgesät, zeigen teilweise Anlagerung an die Sinusendothelien und die Sinus sind oft erheblich dilatiert. Diese Form der Besiedlung entspricht Bildern einer frühen Metastasierung in die Milz, der sog. Milzcarcinose, die häufig noch vorliegt, wenn in anderen Organen schon knotige Metastasen gebildet sind (156). Ebenfalls intrasinusoidal scheint der Schwerpunkt der zellulären Besiedlung bei Leukämien zu liegen. BERGE (1969) spricht deshalb beim diffusen intrasinusoidalen Milzbefall von "leukotischen Metastasen".

Bei der metastatischen Besiedlung der Milz kommt es zunächst zu einer Stase der malignen Zellen in den Sinus. Dann führt eine Infiltration der Pulpastränge zu einer lokalen Zellarretierung (STRÄULI 1970). Dieses ist ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße nachweisbar. Ob eine lokale Proliferation von Myelomzellen nur in den Pulpasträngen oder auch in den Sinus stattfindet, ist nicht geklärt.

Eine herdförmige Myelomzellformation ist neben dem dominierenden diffusen Befall nur in einem Fall nachzuweisen, nämlich in kleinen knotenförmigen peritrabekulären Zellverbänden.

Bemerkenswert erscheint der Umstand, daß selbst bei ausge-



Abb. 26 Milz (SN 251/71) 70 x
Hochgradige diffuse Myelomzellbesiedlung der
roten Milzpulpa, geschwundene weiße Pulpa.

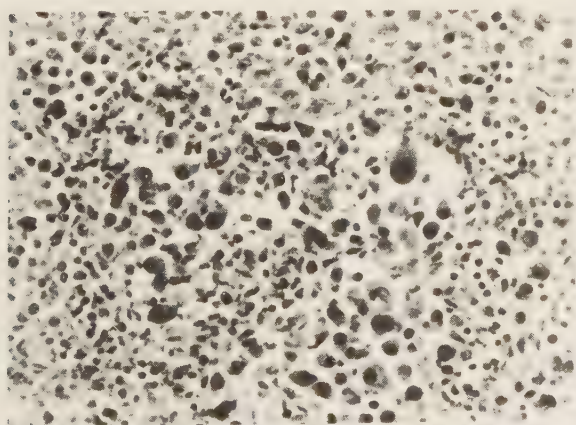


Abb. 27 Milz (SN 251/71) 650 x
Hochgradige diffuse Myelomzellbesiedlung der
roten Pulpa bei starkem Schwund des ortholo-
gischen Parenchyms.

dehntem knotigem Leberbefall die Milzen bis auf zusätzliche kleine herdförmige Prolifere in einem Fall lediglich diffus infiltriert sind. Es besteht der Verdacht, daß ein Terrainfaktor knotige Herde nicht oder nur schwer entstehen läßt, wie dies ja für Carcinommetastasen gilt. Der diffuse Milzbefall stellt somit wohl eine längere Latenzperiode vor der Etablierung knotiger Herde dar.

Die sehr zellreiche diffuse Infiltration der Sinus sowie der Pulpastränge bringt das orthologische Parenchym der roten Pulpa zum Schwinden (Abb. 26, 27). Das Organgewicht kann durch diffuse Infiltration erheblich gesteigert werden (Fall 251/71).

Die weiße Pulpa ist teilweise erheblich atrophisch, dies kann allerdings auch durch die altersbedingte Involution mitbedingt sein. In einigen Fällen lassen sich wenige Myelomzellen in den Follikeln nachweisen.

Wie bei anderen Systemerkrankungen des hämo- und lymphoretikulären Gewebes zeigen die Balkenvenenwandungen, also das Trabekelgerüst, häufige und teilweise erhebliche zelluläre Infiltration durch Myelomzellen. Dabei werden die Faserstrukturen aufgespleißt und destruiert (Abb. 28, 29). JAFFE (1935) bezeichnet diesen Vorgang als "desmolytische Transformation" des kollagenen Bindegewebes in ein blutzellbildendes Reticulum. Auch FISCHER u. Mitarb. (1970) weisen darauf hin, daß das Trabekelgerüst sowie die peritrabekuläre Zone eine Prä-dilektionsstelle der extramedullären myeloischen Hämoese ist.

Die eigenen Befunde werden allerdings nicht als Hinweis für eine ausschließlich autochthone Entstehung der Myelomzellen angesehen, zumal der Schwerpunkt der Besiedlung in der roten Pulpa liegt. Es dürfte bei zunehmender intralineaer Proliferation eingeschwemmter Myelomzellen schließlich auch die trabekuläre Indifferenzzone besiedelt werden.

Häufig bilden sich subendotheliale Zellpolster; das Endothel bleibt teilweise länger erhalten. Eine Gefäßinvasion ist bei

Milz. Trabekelgerüstinfiltration durch Myelomzellen unter lokaler Faserdestruktion, subendotheliale Myelomzellpolster der Trabekelvenen. Gefäßinvasion.



Abb. 28 (SN 198/72)

110 x

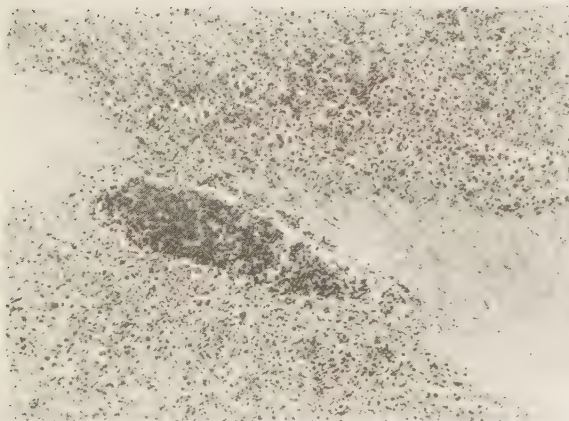


Abb. 29 (SN 251/71)

120 x

starkem Befall aber stets nachweisbar.

Immerhin ergeben sich dadurch Hinweise für einen hämatogenen Weitertransport maligner Zellen und damit für eine Überwindung des Milzfilters. Es zeigt sich, daß alle 6 Fälle einer Leberbeteiligung auch eine stärkere Myelomzellinfiltration der Milz aufweisen. Ein ähnlicher Aspekt (kein Leberbefall ohne Milzbeteiligung) scheint bei der Lymphogranulomatose gegeben zu sein.

Tab. 13 Extramedulläre Plasmocytommanifestation

Leber		Milz		
beteiligt	unbeteiligt	beteiligt	gering bet.	unbeteil.
6	17	10	4	9
knotig 2		diffus 9	4	-
kl.herdig 1		diffus u. herdf. 1	0	-
diffus 3		knotig 0	0	-

LEBER

In 6 von 23 Fällen (= 26 %) sind Myelomzellabsiedlungen in der Leber nachzuweisen. Andere Untersucher geben folgende Häufigkeiten an: PASMANTIER und AZAR (1969): 30 %, CHURG und GORDON (1950): 52 %, HAYES et al. (1952): 26 %, GÜTHERT et al. (1961): 20 %, THOMAS et al. (1973): 40 %.

Zwei Fälle zeigen knotige Manifestationen mit bis kirschen-großen Knoten. In einem Fall sind kleinherdige Myelomzell-proliferate mikroskopisch nachweisbar, ein diffuser lockerer Befall findet sich in drei Fällen. Vereinzelt intrasinusoi-dales Auftreten von Myelomzellen wurde nicht als Organbetei-ligung gewertet, da zirkulierende Zellen nach subtilen Unter-suchungen häufig nachweisbar sind und daher die Befunde für Momentbilder der Sinuspassage sprechen.

Die Organgewichte zeigen (Tab. 14), daß lediglich im Fall 251/71 die starken Hepatomegalie von 3800 g mit einem knoti-gen Befall korreliert ist, der zweite Fall mit knotigen Ma-nifestationen weist lediglich ein Organgewicht von 1330 g auf. Eine starke Hepatomegalie muß klinisch den Verdacht auf eine Mitbeteiligung der Leber in Form knotiger Herde wecken, während eine Leber von normaler Größe und Konfiguration diese nicht ausschließt. Der arithmetische Mittelwert der Organgewichte des vorliegenden Kollektivs ist 1707 g (AHERNE 1961: 1686 g).

Tab. 14

LEBER	
Gewicht	Anzahl
1000-1400 g	6
1400-1800 g	10
1800-2200 g	4
2200-2600 g	1
> 2600 g	1

Es ist bemerkenswert, daß ein Leberbefall nur bei gleichzeitiger Milzbeteiligung auftritt.

Histologie:

Das morphologische Terrain des Leberläppchens scheint zwei Formationen der Myelomzellbesiedlung zu bedingen: Einen herdförmigen Befall, der meist an die Läppchenperipherie, und zwar an das Periportalfeld gebunden ist und die diffuse Besiedlung der Sinusoide mit läppchenzentralem Schwerpunkt.

Im Frühstadium scheint die diffuse Besiedlung der Sinusoide vorzuherrschen, die Periportalfelder sind dabei noch nicht infiltriert. Intrasinusoidal können kleinherdige Proliferate entstehen und die angrenzenden Leberzellbalken atrophieren.

Bei der Besiedlung der Periportalfelder läßt sich die Tendenz zur herdförmigen expansiven Proliferation erkennen. Dabei sind Myelomzellen nicht locker im Periportalfeld eingestreut, sondern Zellhaufen zu Knoten formiert, die lokal destruieren sowie expansiv wachsen (Abb. 30). Die Grenzlamellen werden aufgebrochen und das Tumorgewebe wuchert in die Sinusoide der Läppchenperipherie sowie in die Interlobulärräume ein (Abb. 31). Leberzellbalken atrophieren (Abb. 32), es können aber auch Einzelzell- und Gruppennekrosen von Hepatocyten beobachtet und an Stelle von Parenchym Myelomzellformationen gebildet werden. Häufig sind die Übergänge zur Entparenchymisierung an atrophischen geweihartig verzweigten Leberzellbalken sichtbar (Abb. 33). Ist das orthologische Parenchym bei Erhaltung von Retikulinfasern geschwunden und der Myelomzellbesatz nur schütter, ähneln die Gewebsverhältnisse dem Bild bei subakuter Leberdystrophie.

Andererseits können zellreiche Knoten die Läppchengrenzen überschreiten und stark expansiv wachsen, kenntlich an der circulären Druckatrophie angrenzender perinodulärer Leberzellbalken (Abb. 34). Diese multilobulären Knoten sind makroskopisch erkennbar. Es ist auffällig, daß die Gallengänge in den Periportalfeldern noch lange strukturell intakter bleiben, wenn von anderen orthologischen Strukturen im

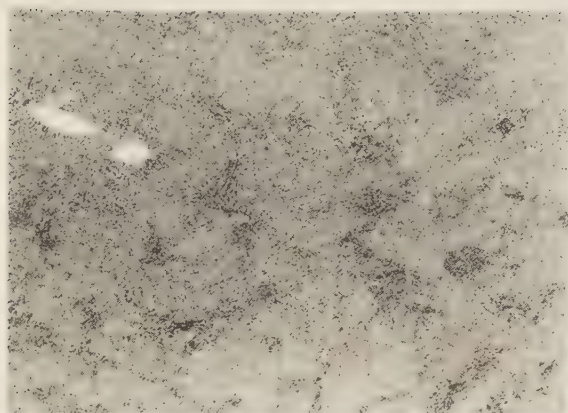


Abb. 30 Leber (SN 198/72) 28 x
Knotige Myelomzellproliferation in Periportal-
feldern der Leber.



Abb. 31 Leber (SN 251/71) 66 x
Tumorartige Proliferation von Myelomzellen,
ausgehend von Periportalfeldern in Richtung
auf Zentralvenen.

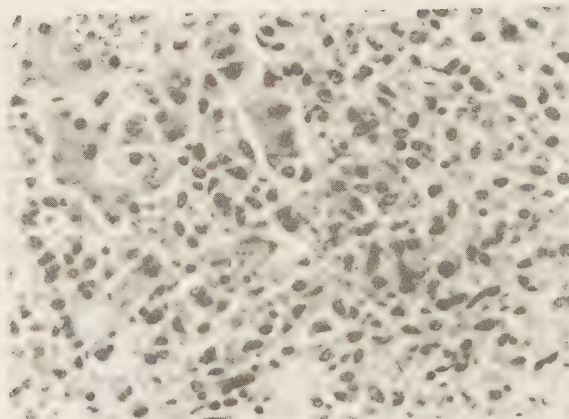


Abb. 32 Leber (SN 251/71) 650 x
Intralobuläre sinusoidale Ausbreitung von
Myelomzellen in Richtung auf das Läppchenzen-
trum. Atrophie von Hepatocyten und Entparenchymi-
sierung. Vorwiegend gering differenzierte
Myelomzellen.

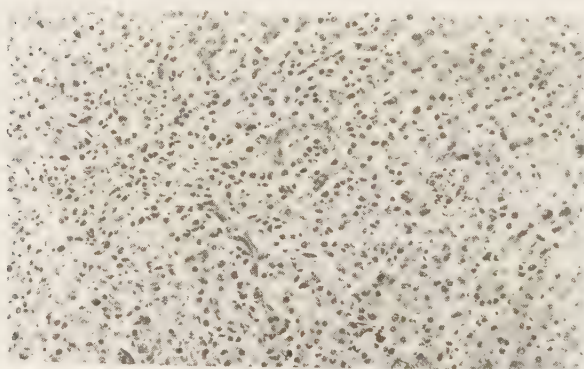


Abb. 33 Leber (SN 251/71) 190 x
Geweihartig verzweigte atrophierte Leberzell-
balken sowie fortschreitende Entparenchymi-
sierung bei expansivem Myelomzellknoten.

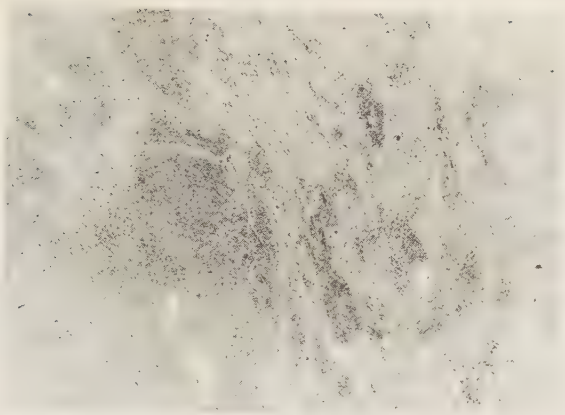


Abb. 34 Leber (SN 198/72) 22 x
Knotige Myelomzellproliferation vorwiegend periportal
(rechter Bildabschnitt) sowie konfluierende Knoten unter
Schwund orthologischen Parenchyms (linke Bildhälfte).

Bereich der knotigen Myelomzellherde sonst keine Residuen
mehr erkennbar sind.

Das expansive und destruierende Wachstum geht gewöhnlich von der
Läppchenperipherie aus und schreitet auf die Zentralvene zu
(Abb. 31); dabei sind in noch weitgehend intakten Parenchymab-
schnitten diffuse intrasinusoidale Myelomzellabsiedlungen sichtbar.

Herdförmige Nekrosen in Myelomzellknoten sind nicht selten.

Auffällig ist eine teilweise stärkere Polymorphie der Zellen in
den Knoten. Es sind überwiegend Zellen von unreifem Charakter
mit meist retikulärem Kernchromatin, zentraler Kernlage und sehr
unregelmäßig begrenztem Cytoplasma; viele Zellen ähneln Retiku-
lumzellen. Das Knochenmark der Fälle zeigt dagegen auch einen
größeren Prozentsatz von Myelomzellen, die reifen Plasmazellen
vom Typ Marschalko entsprechen (Differenzierungstyp II). Dieses
Phänomen in knotigen Myelomzellformationen in der Leber kann als
Tendenz zur Anaplasie der Myelomzellen verstanden werden; auf je-
den Fall steht die lokale Polymorphie und gesteigerte Unreife der
Myelomzellen im Gegensatz zum quantitativen und qualitativen Auf-
bau der Knochenmarksherde. Die Dominanz niederer zellulärer Dif-
ferenzierungsstufen in knotigen extramedullären Plasmocytomher-
den ist bereits von INNES und NEWALL (1961) beobachtet worden.

LYMPHKNOTEN

In 16 Fällen sind Lymphknoten histologisch eingehend untersucht; dabei finden sich in 4 Fällen (25 %) Myelomzellen. Andere Untersucher geben die Häufigkeit des Lymphknotenbefalls wie folgt an: PASMANTIER und AZAR (1969): 25 %, CHURG und GORDON (1950): 64 %, sowie HAYES et al. (1952): 37 %. Es ist hervorzuheben, daß die Lymphknoten der verschiedenen Regionen nicht gezielt und nur zum Teil histologisch untersucht sind, so daß die vorliegenden quantitativen Ergebnisse sicher Minimalangaben darstellen. So fehlen in 2 Fällen (64/73 und 251/71), die ausgeprägte Milz- und Leberbeteiligung aufweisen, die histologischen Untersuchungen der Lymphknoten.

Makroskopisch finden sich in 2 Fällen (198/72 und 610/73) vergrößerte Lymphknoten, im ersten Fall ausgedehnt neben Brust- und Lendenaorta sowie paragastral und mesenterial, im letztgenannten Fall auch retrosternal und hilär.

Auffällig ist der bevorzugte Befall abdominaler, vor allem retroperitonealer sowie mediastinaler Lymphknotengruppen.

Histologie:

Die befallenen Lymphknoten lassen den Ablauf der extramedullären Mitbeteiligung erkennen. Zunächst liegt der Schwerpunkt der Myelomzellbesiedlung in den Marksträngen. Hierbei sind die pathologischen Plasmazellen diffus in das noch lymphocytenreiche retikuläre Gewebe eingestreut; die Intermediärsinus enthalten nur wenige Myelomzellen (Abb. 35). Bei weiterer Zunahme der Infiltration wird auch die Lymphknotenrinde diffus besetzt; die Bevölkerung der Intermediär- und Randsinus durch Myelomzellen tritt dagegen zurück, häufiger hat sich eine starke Sinushistiocytose im affizierten Lymphknoten eingestellt. In 2 Fällen (580/72 und 610/73) zeigen die untersuchten Lymphknoten diesen diffusen Befall unter weitgehender Erhaltung der orthologischen Zellpopulation.

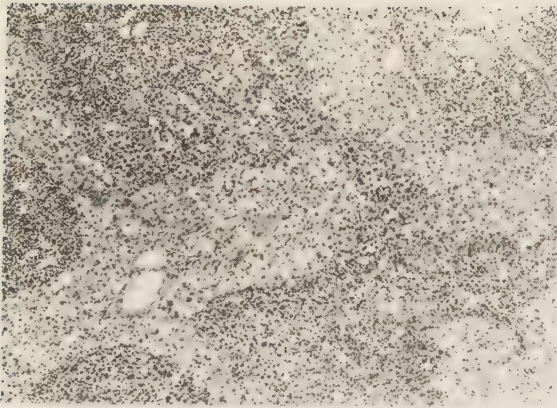


Abb. 35 Lymphknoten (SN 580/72) 180 x
Diffuse Infiltration der Markstränge durch
Myelomzellen, geringere Zahl von Myelomzellen
in den Intermediärsinus.

Bei weiterer Aggravation des Lymphknotenbefalls schwinden die orthologischen Zellen zunehmend, bis lediglich im wesentlichen Faserstrukturen des Lymphknotengerüsts übrig bleiben. Intermediär- und Randsinus sind dann nicht mehr in allen Abschnitten deutlich erkennbar. In diesem Stadium stellt sich ein zunehmender Schwund der kollagenfaserigen Lymphknotenkapsel ein und eine lokale, mehr oder weniger flächenhafte Infiltration von Myelomzellen im perinodulären Gewebe. Diese Phänomene sind in 2 Fällen (241/73, 198/72) beobachtet (Abb. 36).

In Lymphknoten des Falles 241/73 sind die extramedullären Myelomzellen monomorpher und seltener mehrkernig als diejenigen des Knochenmarks (vgl. extramedulläre Herde der Leber).

Die morphologisch und topisch graduellen Befunde bei befallenen Lymphknoten können sowohl mit der Vorstellung einer Besiedlung auf hämatogenem Wege, als auch mit der einer autochthonen Entstehungsweise verknüpft werden. Immerhin läßt die bevorzugte Beteiligung "knochenmarksnaher" Lymph-

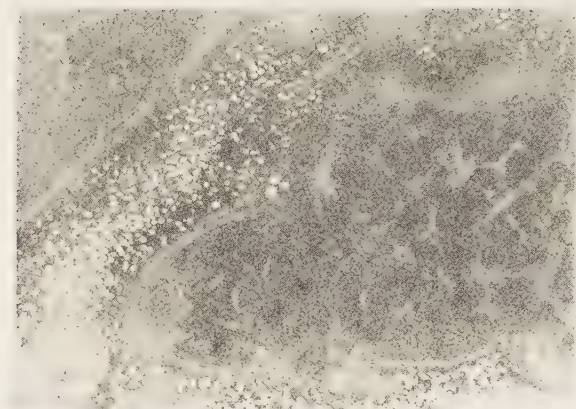


Abb. 36 Lymphknoten (SN 198/72) 20 x
Weitgehender Schwund der orthologischen Lymphknotenstruktur sowie flächige Ausbreitung von Myelomzellen im perinodulären Fettgewebe. Paraaortale LK.

knotengruppen (retroperitoneal, retrosternal, mediastinal) an eine retrograde hämatogene Besiedlung denken, zumal gezielte Untersuchungen durch PASMANTIER und AZAR (1969) Myelomzellhaufen in paravertebralen Venulen aufdeckten.

Beteiligung anderer Organe

Es finden sich in einem Fall (198/72) zusätzlich knotige Myelomzellherde im Interstitium des Hodens teilweise mit Einbruch in die Tubuluslumina, herdförmige und/oder diffuse Infiltration in der Tunica propria des Dünndarms sowie ein diffuser Befall des Nierenrindeninterstitiums und des Grenzbereiches zwischen Markparenchym und peripelvinem Fettgewebe.

Die Niere ist in insgesamt 3 Fällen mitbeteiligt (= 13 %) und damit der vierthäufigste extramedulläre Manifestationsort (siehe dazu S.123).

Der Fall 751/72 zeigt als alleinigen extraossären Herd einen cutanen supraclaviculären Myelomzellknoten bei sicherem Ausschluß einer Kontinuitätsausbreitung von der Clavicula aus.

Im Fall 867/73 finden sich lediglich strangförmige Myelomzellproliferate in einer subpleuralen Fibrose der Lunge. Einleuchtend und überzeugend ist die Genese dieser Herde nicht zu erklären.

Rückblick und Zusammenfassung

Am Untersuchungsgut lassen sich in 74 % der Fälle extramedulläre Myelomzellmanifestationen nachweisen. Am häufigsten ist die Milz betroffen, und zwar in 61 % der Fälle. Es folgten in der Häufigkeit Leber (26 %), Lymphknoten (25 %) und Nieren (13 %).

Während histologisch die Milz ausschließlich das Bild der diffusen Infiltration der roten Pulpa zeigt (vergleichbar mit der sog. Milzcarcinose), treten immerhin in 2 der 6 befallenen Lebern knotige Myelomzellformationen auf. Ein Terrainfaktor scheint die Etablierung herdförmiger Proliferate in der Milz zu beeinträchtigen.

Bemerkenswert ist die mitunter tiefgreifende Störung orthologischer Strukturen durch die extramedullären Plasmacytomzellinfiltrate. In der Milz können bei hochgradiger diffuser Infiltration der Sinusoide und der Pulpastränge die präexistenten Zellen der roten Pulpa (Sinusendothelien, Retikulumzellen) fast völlig schwinden. Unter 6 Fällen mit einer Lebermanifestation finden sich 2 mit knotiger Proliferation der Myelomzellen; diese setzt offenbar dann ein, wenn die Portalfelder besiedelt werden. Unter Überschreitung der Grenzlamelle wuchern die Plasmacytomzellen in den Sinusoiden in Richtung auf die Zentralvenen. Dabei stellen sich Atrophien und Destruktionen an Leberzellbalken sowie herdförmige Entparenchymisierung ein. Läppchengrenzen können überschritten und multilobuläre Tumorknoten gebildet werden. Auch in Lymphknoten können in 2 von 4 Fällen mit Lymphknotenmanifestation hochgradige Entparenchymisierungen beobachtet werden. Unter wechselnd starkem Schwund der Lymphknotenkapsel kommt es zur flächenhaften Verwucherung der malignen Plasmazellen im perinodulären Gewebe.

Es ist zu betonen, daß extramedulläre Plasmacytommanifestationen, wenn auch viel seltener als im Knochenmark, ebenfalls knotig konfiguriert sein können. Dabei hat offenbar die Struktur des Gewebes am Standort der Myelomzellabsiedlung einen

Einfluß auf die Art der entstehenden Myelomzellformation (diffuse oder knotige Proliferation).

Die Leber ist am häufigsten knotig befallen.

Die mitunter starken atrophierenden und destruierenden Eigenschaften der extramedullären Infiltrate auf präexistente Strukturen zeigen, daß das Plasmocytom extraossär fakultativ sarkomatösen Charakter annehmen kann.

Beachtenswert ist die mitunter ausgeprägte Dominanz von Myelomzellen geringer Differenzierungshöhe in knotigen Herden der Leber, derweil das Knochenmark höher differenzierte Myelomzellproliferate zeigt.

Die graduellen Phänomene der Organbesiedlung werden insbesondere für Milz, Leber und Lymphknoten herausgestellt: Anfangs dominiert in Leber und Milz die Präsenz von Myelomzellen in Blut führenden Räumen - Sinusoiden bzw. Sinus. Im Zusammenhang mit dem klinisch häufigen Nachweis von Myelomzellen im peripheren Blut wird eine metastatische Organbesiedlung angenommen, die gefolgt ist von einer autonomen Myelomzellproliferation in loco.

Die sehr häufige Milzbeteiligung (61 %) sowie der Umstand, daß in allen Fällen eines Befalls der Leber die entsprechenden Milzen ebenfalls mitbetroffen sind, deuten an, daß die extramedulläre Generalisation von Plasmocytomzellen fast ausschließlich erst nach der Milzbesiedlung abläuft. BROSS et al. (1975) haben unlängst anhand der Analyse eines umfangreichen Obduktionsgutes die Vermutung geäußert, daß bei Plasmocytomen sowohl die Milz als auch die Leber als "Zwischenstationen" einer kaskadenartigen metastatischen Ausbreitung fungieren. Für diese Form der metastatischen Ausbreitung über eine "Zwischenstation", von der aus erst die Generalisation einsetzt, wird der Begriff "cascade" oder "multistep"-Prozeß verwendet.

II. Regressionen

Zellkinetische Studien auf dem Gebiet der Hämatologie haben die Vorstellung über Wachstum und Lebensdauer von malignen Zellen im Rahmen von Leukämien entscheidend geprägt.

Bestand ursprünglich die auf VIRCHOW (1856) zurückgehende Annahme einer ungezügelten, explosionsartigen Proliferation pathologischer Zellen, so stützen proliferationskinetische Untersuchungen die Vorstellung, daß im wesentlichen eine Störung des Zellabbaus für eine Akkumulation von Leukämiezellen verantwortlich sei. So wurden bei akuten Leukämien für die pathologische Blastenpopulation gegenüber normalen Zellen verlängerte Generations- und Zellumsatzzeiten gefunden (90).

Untersuchungen über die Zellkinetik von Myelomzellen haben ergeben, daß die Tumorzellzunahme sich nicht unbedingt auf eine gesteigerte und unkontrollierte Proliferation gründet, sondern ein gegenüber der Norm geringerer Zellumsatz für eine Akkumulation von Myelomzellen sorgt. Dafür sprechen der geringe Markierungsindex von Myelomzellen mit H_3 -Thymidin (9) sowie die verlängerte Generalisationszeit (29).

Das Wachstumverhalten der Myelomzellpopulation scheint von der absoluten Zellzahl abhängig zu sein. So machen SULLIVAN und SALMON (1972) durch Untersuchungen an Ig-G-Plasmocytomen wahrscheinlich, daß nach der Transformation einer Trefferzelle in eine pathologische Zelle zunächst ein exponentielles Wachstum für eine sehr rasche Populationsvergrößerung sorgt, dann aber eine zunehmende Wachstumsverzögerung die Gesamtzellzahl quasi asymptotisch auf einen Wert um 10^{12} einstellt. Mit zunehmender Gesamtzellzahl scheint die Wachstumsfraktion (proliferating fraction) kleiner zu werden. Dieses Wachstumverhalten wird durch die sog. Gompertz-Kurve beschrieben.

Zum Zeitpunkt der Diagnose ist bereits die exponentielle Wachstumsphase überschritten, und es liegen Gesamtzellzahlen von über 10^{11} vor. Die Phase vom Zeitpunkt der Einzelzelltransformation bis zur Diagnosestellung wird auf 1-2 Jahr berech-

net (Übersicht: SALMON 1973, 1975).

Dagegen hält HOBBS (1969) am Konzept des Wachstums mit konstanter Wachstumsrate fest. Demnach hätte die präklinische Phase eine Dauer von etwa 20 Jahren.

Die Tumorzellregression im Verlauf einer Cytostatikatherapie folgt offenbar ebenfalls der Gompertz-Kinetik (144, 158). Nach einer raschen Tumorzellabnahme stellt sich die Gesamtzellzahl auf ein langfristig stabiles Niveau ein, das größtmäßig um 1-2 Zehnerpotenzen unter der Zellzahl vor Beginn der Therapie liegt. Offensichtlich nimmt mit der Therapiedauer die Proliferationsfraktion zu, die non-growth-fraction dagegen ab.

Es ist daher zu erwarten, daß am Obduktionsmaterial progressive und regressive Phänomene in der Myelomzellpopulation quantitativ in den Hintergrund rücken, da Patienten weder in der subklinischen Phase mit exponentiellem Wachstum ad exitum kamen, noch frisch therapiert waren.

Die Beobachtung zellulärer regressiver Phänomene gibt einen Anhalt über das Ausmaß des spontanen Zelluntergangs einer Zellpopulation, vorausgesetzt, daß eine Behandlung durch Cytostatika und energiereiche Strahlen unterblieben ist. Auf die Untersuchung derartiger Fälle stützen sich die folgenden Aussagen.

Generell können in Myelomzellpopulationen des Knochenmarks Einzelzellnekrosen nachgewiesen werden, die selten sind, deren Ausmaß aber in einzelnen Herden durchaus schwankt. Es ist also anzunehmen, daß in verschiedenen Arealen kein konstanter Zellanteil untergeht. Formal sind Kernpyknosen und Karyorrhesis zu erkennen.

Sehr selten sind herdförmige Gruppen- oder Massennekrosen (Abb. 37). Eine histiogene Reaktion auf die Nekrose ist höchstens mäßig entwickelt; wie das nekrotische Material abgeräumt wird, ist nicht ganz klar ersichtlich. Immerhin scheint eine Organisation mit dem Resultat einer herdförmigen Fibrose des Knochenmarks möglich.

Die insgesamt seltenen Phänomene des isolierten oder kollektiven Zelluntergangs sprechen für eine lange Lebensdauer von Myelomzellen.

Blutungen in Myelomzellarealen des Knochenmarks sind nicht selten, besonders häufig jedoch in großen knotigen Formationen.

In knotigen extramedullären Herden zeigen sich in der Leber des Falls 251/71 flächige Massennekrosen (Abb. 38). Blutungen im knotigen Tumorareal sind ebenfalls nicht selten.

Auf den manchmal auffällig geringen Differenzierungsgrad der knotigen extramedullären Myelomzellpopulation ist bereits aufmerksam gemacht worden (S. 95).

Lymphknoten in bestrahlten Arealen zeigen häufig lediglich noch das Fasergerüst, zwischen dem die persistierenden Myelomzellen locker eingestreut sind.

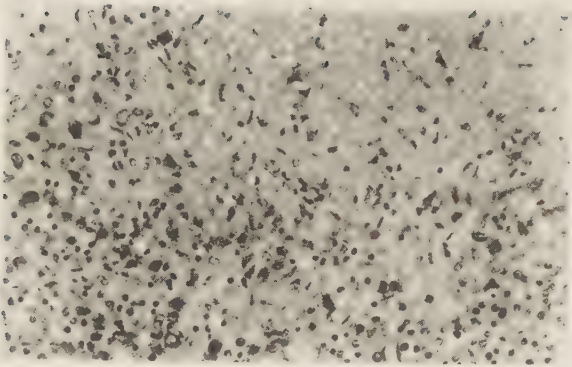


Abb. 37 Knochenmark (SN 662/72) 250 x
Flächige Massennekrose im Myelomzellareal des
Knochenmarks. Mäßige histiogene Reaktion.

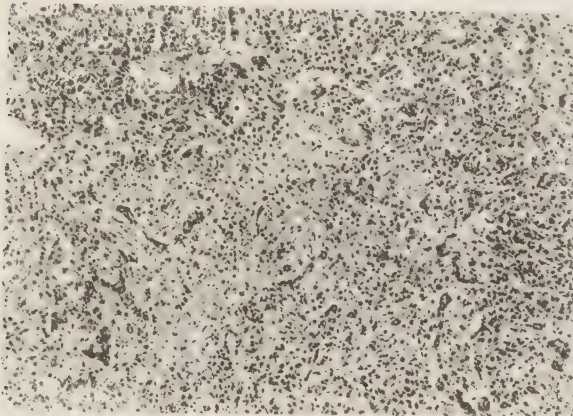


Abb. 38 Leber (SN 251/71) 120 x
Massennekrose in einem extramedullären knotigen
Myelomzellherd der Leber.

III, Befunde am Knochen

Starke Abbauvorgänge am Knochen im Bereich von Plasmocytomherden sind klinisch Hauptmerkmale dieser Erkrankung. Im folgenden wird die Wirkung der Myelomzellpopulation auf den orthologischen Knochen erörtert.

Der Abbau der Spongiosabälkchen erfolgt überwiegend gleichmäßig an allen Flächen, die mit Myelomzellarealen in Kontakt stehen. Dabei kann der Abbau an den Längsflächen bis zur Trennung von Spongiosabälkchen führen. Diese Abbauart ist besonders ausgeprägt bei diffuser Myelomzellproliferation.

Die Osteolyse im Bereich knotiger Plasmocytomherde ist tiefgreifender, so daß der Abbau meist nur noch an der Grenze der Knoten stattfindet, während der orthologische Knochen im knotigen Myelomzellareal bereits geschwunden ist. Bemerkenswert ist allerdings, daß häufig knotige Proliferationszonen an der Grenzfläche zum diffus infiltrierten oder orthologischen Knochenmark Knochenbälkchen frontal an den Schmalseiten abbauen (Abb. 39). Es zeigen sich damit formale Unterschiede im Knochenabbau, die abhängig von der lokalen Proliferationsform der Myelomzellpopulation sind.

Eine Destruktion kann sich an Corticalis, Deckplatten und Seitenplatten von Wirbelkörpern einstellen, so daß einer Ausbreitung von Myelomzellen per continuitatem im benachbarten Gewebe Vorschub geleistet werden kann.

Unter welchen formalen zellulären und geweblichen Phänomenen vollzieht sich nun der Knochenabbau?

Es findet sich sowohl die lineare glatte Resorption und der durch mehrkernige Osteoklasten bedingte lakunäre Knochenabbau an den Außenflächen der Spongiosabälkchen (Abb. 40), als auch die perforierende Resorption von Haversschen Systemen.

Die lineare Knochenresorption vollzieht sich einerseits unter Vermehrung von Zellen des präexistenten Gewebes mit ovalen bis spindeligen fein-granulären Kernen (Abb. 41, 42), andererseits offenbar durch das Plasmocytomgewebe selbst. Beide Phänomene sind regelmäßig anzutreffen. Bemerkenswert scheint, daß

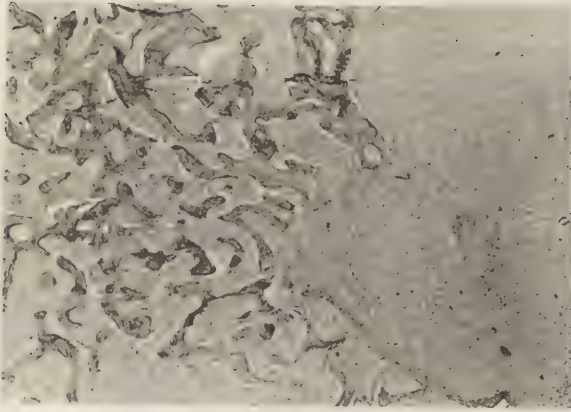


Abb. 39 Wirbelkörper (SN 198/72) 38 x
Frontaler Knochenbälkchenabbau (an der Schmal-
seite) durch ein knotiges Myelomzellareal bei
sonst diffuser Myelomzellproliferation.

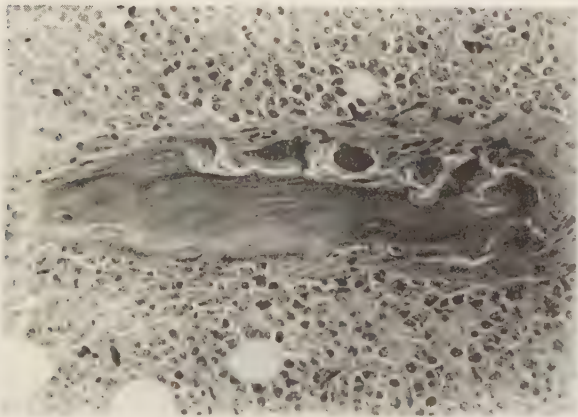


Abb. 40 Wirbelkörper (SN 198/72) 250 x
Lakunärer Knochenabbau durch mehrkernige
Osteoklasten.

Wirbelkörper

Überwiegend linearer Knochenabbau durch spindelige
einkernige Zellen.

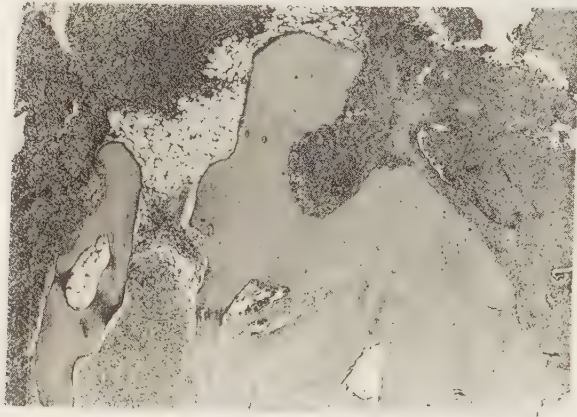


Abb. 41 (SN 662/72)

28 x

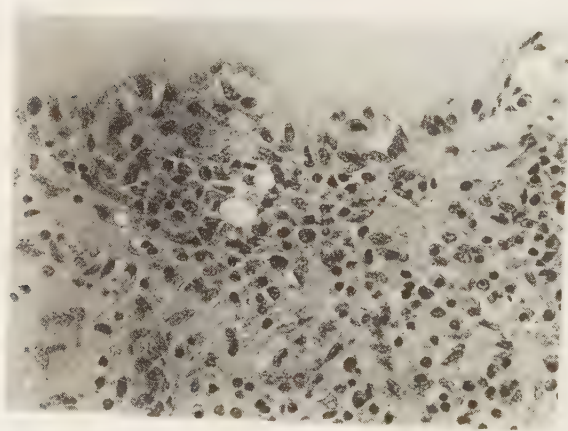


Abb. 42 (SN 662/72)

340 x

Ausschnittsvergrößerung von Abb. 41

die Plasmocytomzellformation offenbar die Proliferation von einkernigen osteoklastisch wirkenden Zellen des präexistenten Knochenmarks induziert, andererseits auch selbst ohne Vermittlung von anderen Zellen den Knochenabbau steuert. Es sind dabei mitunter auch Abbauphänomene zu sehen, die nicht auf die Grenzen von Plasmocytomherden beschränkt sind, sondern größere Knochenbezirke erfassen, in denen Kalkgehalt und Grundsubstanz langsam schwinden und kollagene Faserstrukturen frei werden (Abb. 43). Diese Bezirke bleiben zunächst myelomzellfrei und werden erst später schütter besiedelt. Dieses Phänomen ähnelt der Halisterese, einem Knochenabbau ohne Vermittlung von Zellen, wie man ihn partiell bei Rachitis und Osteomalacie beobachten kann.

In diesem Zusammenhang ist interessant, daß unlängst MUNDY et al. (1974) einen durch Myelomzellen sezernierten knochenresorbierenden Faktor ermitteln konnten. Sie betonen das Vorherrschen von lakunärem Knochenabbau durch mehrkernige Osteoklasten und vermuten, daß deren Proliferation durch den sezernierten Faktor stimuliert wird. Die Dominanz des osteoklastären lakunären Abbaus kann nicht bestätigt werden, auch wenn dieser besonders an den Grenzflächen knotiger Myelomzellherde gesehen wird. Möglicherweise zeitigt an diesen Stellen eine gesteigerte Myelomzellproliferation eine ausgeprägte Osteoklastenproliferation.

Seltener lassen sich überdies bei überwiegendem Abbau auch die Neubildung von primitivem Faserknochen sowie der Knochenumbau an Bälkchen mit Lamellenknochen nachweisen. Dabei ist das Mark gebietsweise fibrosiert und reich kapillarisiert, die Myelomzellbesiedlung aber nur schütter (Abb. 44). Kleine spindelige Zellen haben die Knochengrenzfläche dicht besetzt und sind als Osteoblasten anzusehen. An Knochenbälkchen kann überdies ein Abbau von Knochen unter Bildung von Kittlinien beobachtet werden. Anhand von Strontium-Knochenszintigraphien bei Plasmocytompatienten weisen CHARKES et al. (1966) darauf hin, daß reaktive Knochenneubildungen häufiger sind als bisher angenommen. Über osteoblastische Plasmocytome ist wiederholt in der Literatur berichtet worden. Sie imponieren röntgenologisch durch Osteosklerosen (50, 106, 119).



Abb. 43 Wirbelkörper (SN 198/72) 100 x
Knochenabbau ohne ersichtliche Zellbeteiligung;
Freiwerden kollagener Faserstrukturen.



Abb. 44 Wirbelkörper (SN 580/72) 180 x
Faserknochenbildung in fibrosiertem Markareal.

Zusammenfassung:

Der Knochenabbau an Spongiosabälkchen erfolgt überwiegend allseitig, bei knotigen Plasmocytomherden an der peripheren Grenzfläche besonders an den Schmalseiten der Knochenbälkchen. Formal lassen sich lineare, lakunäre und perforierende Resorption erkennen. Der lineare glatte Abbau wird sowohl durch einkernige histiogene Zellen, die offenbar durch Myelomzellen induziert proliferieren, oder durch letztere allein vollzogen. Mitunter gibt es einen Abbau von Grundsubstanz unter Freiwerden von Faserstrukturen ohne erkennbare Zellbeteiligung. Allgemein dominiert nicht der lakunäre Knochenabbau durch mehrkernige Osteoklasten, wenn dieser auch gehäuft an Grenzflächen knotiger Myelomzellformationen auftritt.

Selten ist der Aufbau von primitivem Faserknochen sowie der Umbau von lamellärem Knochen in fibrosiertem Mark.

IV. Komplikationen

a) Nierenbefunde

Die Niere erweist sich als das Organ, welches im Rahmen der Grunderkrankung durch eine manifeste Paraproteinämie am stärksten funktionell geschädigt wird. Morphologische Veränderungen am Glomerulum, an Tubulusepithelzellen, in Tubuluslumina sowie im Interstitium können pathognomonische Formen annehmen, so daß von einer Plasmocytomniere gesprochen werden kann (ZOLLINGER 1966). Klinisch steht die Einschränkung der Nierenfunktion im Vordergrund, jedoch lassen sich häufig klinische Parameter nicht mit morphologischen Befunden korrelieren. Im folgenden ist das morphologische Spektrum von Nierenveränderungen bei Plasmocytomen dargestellt, auf einige klinische Befunde wird dabei Bezug genommen.

Im vorliegenden Kollektiv von 23 Plasmocytomfällen stellt eine Nierenfunktionsstörung (akutes Nierenversagen, terminale Niereninsuffizienz) in 39 % die unmittelbare Todesursache dar; dabei stellt die terminale Urämie mit 26 % das Hauptkontingent (Andere Autoren: H. MARTIN (1972) 32 %, ALLEN (1951) 43 %, ZOLLINGER (1966) 33 %, SCHUBERT (1974) 32 %).

Gewichte:

Die Tabelle 14 zeigt die Gewichte beider Nieren.

Das Gesamtgewicht beider Nieren liegt in 14 Fällen (= 61 %) über 300 g, in einem Fall mit 900 g ist ein excessiv hoher Wert erreicht. Die beiden Fälle mit den schwersten Veränderungen im Sinne einer Plasmocytomniere weisen mit 900 bzw. 490 g den höchsten bzw. drittgrößten Organgewichtswert aus. Die 550 g schweren Nieren zeigen darüber hinaus massive Myelomzellinfiltration bei Fehlen sonstiger pathognomonischer Nierenveränderungen.

Starke Organvergrößerung scheint also in erster Linie an die paraproteinbedingten morphologischen Veränderungen geknüpft zu sein, eine extramedulläre Myelomzellabsiedlung ist makro-

kroskopisch nicht sicher zu diagnostizieren, sondern nur zu vermuten.

Zwei Häufigkeitsgipfel in den Gewichtsbereichen 180 - 220 g sowie 300 - 340 g fallen auf.

Im Untersuchungsgut von H. MARTIN (1972) ist in 66 % ein gegenüber den von RÖSSLE und ROULET (1932) angegebenen Normwerten erhöhtes Organgewicht festgestellt worden. Nach CAUCHIE et al. (1962) liegen die Nierengewichte in einem Viertel der Fälle über 360 g (eigenes Untersuchungsgut: 27 %).

Tab. 14

Nieren-Gesamtgewicht

n = 22

180-200 g	2
200-220 g	4
220-240 g	-
240-260 g	1
260-280 g	1
280-300 g	-
300-320 g	4
320-340 g	3
340-360 g	1
360-380 g	2
380-400 g	-
> 400 g	4

Plasmocytomniere

Der Terminus "Plasmocytomniere" wurde in Anlehnung an den Begriff "Gichtniere" eingeführt. Folgende morphologische Befunde werden als Kennzeichen einer Plasmocytomniere gewertet: 1. reichliche hyaline oder lamelläre intratubuläre Zylinder, 2. Riesenzellbildung um intratubuläre Zylinder, 3. interstitielle Fibrose, 4. metastatische und dystrophische Verkalkungen.

Nach heutiger pathogenetischer Vorstellung führt die Paraproteinämie zu einer glomerulären Membranschädigung und einer selektiven Paraproteinurie, später auch zu einer unselektiven Proteinurie. Sekundär entwickeln sich verdichtete Proteinmassen im Tubuluslumen. Diese können hyaline homogene oder lamelläre Zylinder darstellen (Abb. 45). Am häufigsten sind distale Tubulusabschnitte betroffen. Das angrenzende Tubulusepithel ist bei hochgradiger intratubulärer Eiweißablagung meist stark atrophisch, manchmal auch geschwunden, so daß Eiweißmassen sich gleichsam im Interstitium ausbreiten (Tubulorrhexis).

Das Tubulusepithel kann im Bereich homogener oder lamellärer hyaliner Zylinder reaktiv proliferieren und charakteristische mehrkernige Riesenzellen bilden, die sich ins Tubuluslumen vorschieben (Abb. 46). Diese Riesenzellen epithelialen Ursprungs werden um so häufiger gefunden, je stärker die proteinuriebedingte Zylinderbildung in den Harnkanälchen ist.

Intratubulär treten nicht selten um hyaline Zylinder neutrophile Leukocyten auf, die wohl Zeichen einer spezifischen reaktiven Leucocytenimmigration sind und nicht als Hinweis einer eitrigen Pyelonephritis zu werten sind.

Die interstitielle Fibrose wird als reaktive Veränderung im Zuge intratubulärer und tubuloepithelialer Störungen durch eine Proteinurie aufgefaßt; H. MARTIN (1972) weist auf eine enge Beziehung zwischen der Menge der Eiweißzylinder und der reaktiven interstitiellen Fibrose hin. Intratubuläre sowie

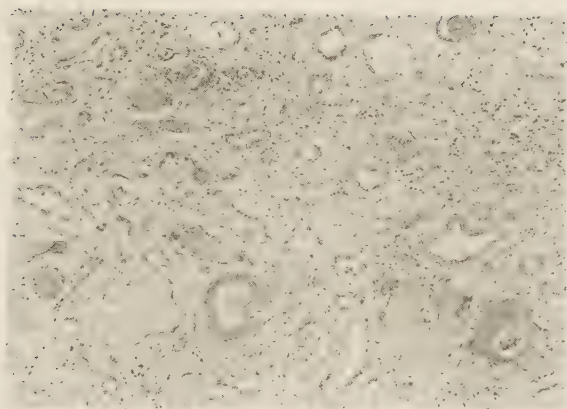


Abb. 45 Niere (SN 155/70) 100 x
Plasmocytomniere. Intratubuläre, teilweise
konzentrisch geschichtete Eiweißzylinder mit Rie-
senzellen in der Umgebung. Interstitielle Fibrose.

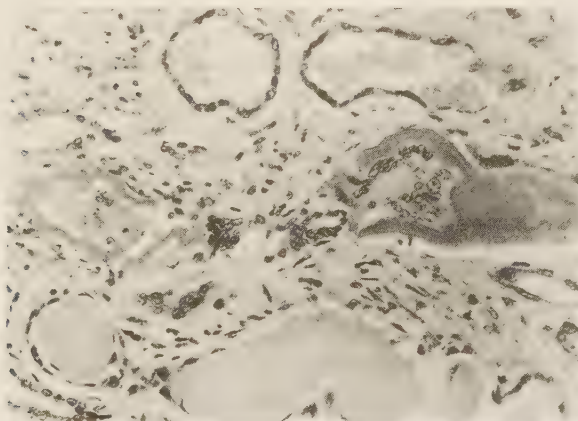


Abb. 46 Niere (SN 155/70) 250 x
Intratubuläre Eiweißzylinder mit wahrscheinlich
epithelialen Riesenzellen.

interstitielle Verkalkungen überwiegen gegenüber dystrophischen Tubulusepithelverkalkungen und gelten als das Resultat des massiven Knochenabbaus und der gesteigerten renalen Calciausscheidung.

Im vorliegenden Untersuchungsgut können in 18 Fällen (= 78 %) intratubuläre hyaline oder lamelläre Eiweißzylinder festgestellt werden (SCHUBERT 1974: 98,8 %, H. MARTIN 1972: 84 %), darunter zeigen 7 Fälle (= 30 %) syncytiale Riesenzellbildungen (SCHUBERT: 39 %, H. MARTIN: 45 %). Eine interstitielle Fibrose fand sich in 11 Fällen (= 48 %) (SCHUBERT: 71 %, H. MARTIN: 65 %); sie scheint an das Ausmaß intratubulärer Proteinzyylinder geknüpft zu sein, liegt aber in 2 der Fälle auch bei Abwesenheit von Proteinkondensaten vor. Eine Calcinose wird in 14 der 23 Fälle (= 61 %) nachgewiesen (H. MARTIN: 33 %).

Im eigenen Untersuchungsgut wurde der histologische Nierenbefund als "inkomplette bzw. komplette Plasmocytomniere" gewertet, wenn neben intratubulären Proteinzyindern noch 1 bzw. 2 weitere Parameter der Plasmocytomniere gegeben waren.

Unter den 23 Fällen finden sich 8 komplette und 6 inkomplette Plasmocytomnieren: in 4 Fällen sind die morphologischen Zeichen eines akuten Nierenversagens gegeben, in 2 weiteren Fällen liegen neben den Indizien für ein akutes Nierenversagen Kriterien einer inkompletten Plasmocytomniere vor. Keine Veränderungen im Sinne einer Myelomniere oder eines akuten Nierenversagens waren in 4 Fällen gegeben.

Eine komplette Plasmocytomniere liegt also im Untersuchungsgut in 35 % der Fälle vor (SCHUBERT 1974: 29 %, DRIVSHOLM 1964: 33 %, SNAPPER u. KAHN 1971: 38 %; H. MARTIN (1972) stuft von 90 untersuchten Fällen über zwei Drittel als Plasmocytomnieren ein); die inkompletten Plasmocytomnieren machen einen Anteil von 30 % aus.

Bekannt ist, daß das Ausmaß der renalen morphologischen Veränderungen nicht immer mit der Größe der funktionellen Einschränkungen korreliert ist. Manchmal ist lichtmikroskopisch kein ausreichendes morphologisches Äquivalent für starke re-

nale Funktionsstörungen aufzudecken.

Derweil in 17 Fällen (= 74 %) klinisch eine Niereninsuffizienz ermittelt ist, stellen renale Komplikationen in 39 % der Fälle die unmittelbare Todesursache dar. Darunter dominiert das urämische Syndrom im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz mit 26 % (SCHUBERT 1974: 32 %, H. MARTIN 1972: 32 %), das akute Nierenversagen umfaßt den restlichen Anteil von 13 %.

Bei der Gegenüberstellung von morphologischem Nierenbefund und der Todesursache der untersuchten Fälle zeichnet sich folgendes ab (Tab. 15):

1. Die beiden Fälle mit ausgeprägtesten Plasmocytomnieren (155/70, 482/70) zeigen terminal ein urämisches Syndrom.

Die Urämie als Todesursache ist je dreimal kombiniert mit einer kompletten und einer inkompletten Plasmocytomniere und ist als klinisches Bild am stärksten verknüpft mit morphologischen Veränderungen am renalen tubulären und interstiellen Gewebe (ebenso H. MARTIN 1972).

2. 2 Fälle mit einer kompletten Plasmocytomniere sind unter dem klinischen Bild eines akuten Nierenversagens ad exitum gekommen. Dieses entspricht klinischen Berichten mit dem Hinweis, daß das akute Nierenversagen im Verlauf eines Plasmocytoms gar nicht so selten ist wie bislang angenommen. Morphologisch weisen 6 Fälle (= 26 %) Zeichen des akuten Nierenversagens auf; dabei stellt dieser Befund in 4 Fällen die alleinige krankheitsspezifische pathoanatomische Veränderung dar; zweimal liegen zusätzlich histologische Kriterien einer inkompletten Plasmocytomniere vor.

Auch SCHUBERT (1974) findet bei etwa 24 % aller Plasmocytomkranken als wesentliche Nierenveränderung die Zeichen eines akuten Nierenversagens. Plasmocytomkranke scheinen besonders zum akuten Nierenversagen disponiert zu sein (95, 135). Dabei ist die Gefährdung durch eine Infusionsurographie besonders hoch. Möglicherweise ist die in der Primärphase hochgradige tubuloepitheliale Eiweiß-Resorption (1) und die damit verbundene metabolische Belastung die Ursache für eine gesteigerte Vulnerabilität der Tubulusepithelien (148).

Tab. 15

Befund	Anzahl	SN-Nr.	Paraprot.	KM-Prolif.- Typ	Todesursache
Plasmocytomniere		610/73	IgG	4	ANV
- komplett	8	155/70	BJ-Pr.	5	Urämie
		166/70	IgA	4	HKV
		482/70	IgG	4	Urämie
		161/72	BJ-Pr.	5	ANV
		751/72	BJ+IgG	2	HKV
		867/73	BJ-Pr.	1	Urämie
		175/74	BJ-Pr.	1	HKV
- inkomplett	5	6/69	BJ-Pr.	2	Urämie
		34/70	IgG	1	Urämie
		251/71	-	4	HKV
		424/71	IgG	1	HKV
		738/73	IgA	5	Urämie
Akutes Nieren- versagen					
- allein	4	437/71	IgG	1	HKV
		580/72	BJ-Pr.	5	HKV
		187/73	BJ-Pr.	3	ANV
		241/73	-	1	HKV
- in Kombination mit inkompl. Plasmocytom- niere	2	371/71	-	4	Bronchopneumonie
		64/73	IgG	2	Bronchopneumonie
Weder Plasmocytom- niere noch ANV	4	340/71	IgG	4	HKV
		198/72	IgA	3	Bronchopneumonie
		662/72	BJ-Pr.	1	HKV
		586/73	-	2	Bronchopneumonie

Abkürzungen: HKV = Herz-Kreislaufversagen

ANV = Akutes Nierenversagen

Morphologischer Nierenbefund und Paraproteinklasse sind nicht korreliert. Die Veränderungen im Sinne einer Plasmocytomniere sind offenbar nicht primär inszeniert durch das aufgrund des Molekulargewichtes nierengängige Bence-Jones-Protein wie früher vielfach angenommen wurde, sondern finden sich auch in Fällen, bei denen außer höhermolekularem Paraprotein nie das Bence-Jones-Protein nachgewiesen werden konnte (ebenso RANDERATH und BOHLE 1959). Umgekehrt können in 3 Fällen mit Bence-Jones-Protein keine morphologischen Veränderungen gefunden werden, die die Einordnung als inkomplette oder komplette Plasmocytomniere gerechtfertigt hätten.

Die beiden Fälle mit den stärksten morphologischen Veränderungen im Sinne einer kompletten Plasmocytomniere (155/70, 482/70) weisen überwiegend diffuse Myelomzellproliferation im Knochenmark auf. Das Ausmaß pathologischer renaler Veränderungen mag mit der Menge der pro Zeiteinheit gebildeten Paraproteine verknüpft sein; diese wiederum ist abhängig von dem Umfang der Population sezernierender Myelomzellen (143). Die diffuse Proliferation von Myelomzellen im Knochenmark dürfte mit einer höheren Zellpopulation verknüpft sein als die knotige Proliferation von Myelomzellen. Da die Proliferationstypen 4 und 5 gegenüber den Typen 1 und 2 auch eine kürzere klinische Verlaufsdauer haben, scheint die stärkere Paraproteinbelastung der Nieren und die Entwicklung einer Plasmocytomniere der entscheidende, die Lebenserwartung reduzierende Faktor zu sein. Dementsprechend liegt bei den 8 Fällen mit einer kompletten Plasmocytomniere die mittlere Überlebensdauer nach Diagnosestellung oder Beginn krankheitsspezifischer Symptome bei 1,1 Jahren, also weit unter dem Durchschnitt aller Fälle (2,1 Jahre). Die beiden Fälle mit den schwersten morphologischen Veränderungen (155/70, 482/70) haben Überlebenszeiten von nur 0,4 bzw. 0,6 Jahren. Auch ZOLLINGER (1966) erwähnt, daß erfahrungsgemäß die Nieren um so größer sind, je kürzer die Erkrankung verläuft.

Besonders durch Tubulorrhexis bedingt können sich hyaline Eiweißmassen im Niereninterstitium ausbreiten. Diese können, wie im Fall 482/70 beobachtet, die Lichtung von intrarenalen Venen einengen und wie SCHUBERT (1974) darstellt, die Bildung von Abscheidungsthromben hervorrufen.

Amyloidniere

Amyloidablagerungen finden sich in 2 von 23 Fällen (8,7 %); Häufigkeiten bei ALLEN (1951): 6 %, CAUCHIE et al. (1962): 6,8 %, ZOLLINGER (1966): 2,2 %, H. MARTIN (1972): 4 %, SCHUBERT (1974): 8,2 %.

Die Organe wiegen in einem Fall 270, im anderen 490 g. In beiden Fällen ist die Urämie die Todesursache (bei ZOLLINGER in fast 50 % der Fälle mit Amyloidnieren gleich welcher Ursache).

In beiden Fällen ist diffus oder kleinherdig Amyloid im Mesangium abgelagert. Die Glomerula sind teilweise verödet. Eine stärkere Amyloidablagerung hat sich am Gefäßpol eingestellt (Abb. 47). Im Fall 738/73 findet sich zusätzlich Amyloid zirkulär an der Außenseite der Bowmanschen Kapsel sowie in flächenhafter Ausbreitung und in Richtung auf das Mark zunehmend im Interstitium, weiterhin in der Wand der Aa. corticales sowie im peripelvinen Fettgewebe.

Im Fall 482/70 ist zusätzlich eine hyalintropfige Entmischung in Tubulusepithelien sowie eine stärkere grobtropfige Verfettung der Epithelien des distalen Tubulusapparats zu beobachten. Phänomene, auf die ZOLLINGER (1966) als konkomitante Veränderungen im Rahmen einer Amyloidnephrose hinweist.

Beide Fälle zeigen die oben geschilderten morphologischen Kennzeichen der Myelomniere. Wenn auch im Rahmen der Amyloidniere eine starke Proteinurie zum Auftreten von kongorotnegativen intratubulären hyalinen Zylindern führt (meist klinisch unter dem Bild des nephrotischen Syndroms), so kommt doch nach ZOLLINGER (1966) eine reaktive Riesenzellbildung um Zylinder nur äußerst selten vor; im Fall 482/70 kommen epitheliale Riesenzellbildungen häufiger vor. Die in beiden Fällen morphologisch stärkere Proteinurie wird als Resultat zweier Störungsfaktoren am glomerulären Apparat angesehen (1. Amyloidablagerung, 2. Membranschädigung durch Paraproteine). Die Kombination von Amyloidnephrose und Plasmocytomniere ist damit wahrscheinlich. SCHUBERT (1974) sieht nur in 5 von insgesamt

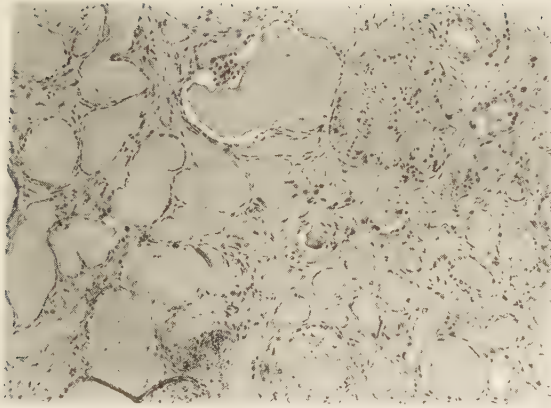


Abb. 47: Niere (SN 482/70) 100 x
Kombinierte komplette Plasmocytomniere und
Amyloidnephrose.
Glomeruläres Amyloid, massenhaft intratubulär
Eiweißzylinder und Riesenzellen. Interstitielle
Fibrose.

14 Nierenamyloidosen eine Koinzidenz mit einer Plasmocytomniere.

Im Fall 175/74 (Bence-Jones Proteinbildung) fallen in einigen Tubuli geschichtete hyaline Zylinder auf, deren äußere Schichten sich färberisch und polarisationsoptisch wie Amyloid verhalten. Die Basalmembranen der angrenzenden Tubulusepithelzellen zeigen ebenfalls in der Kongorotfärbung charakteristisches grünes Polarisationslicht. Dieses Phänomen kann an verschiedenen anderen kompletten Plasmocytomnieren nicht nachgewiesen werden.

Diese peripheren Amyloidanlagerungen an Proteinzyylinder von Plasmocytomnieren sind wiederholt beschrieben worden (42, 169, 177). Elektronenoptische Untersuchungen zeigen die Identität mit Amyloidfibrillen (1, 177). Über die Häufigkeit amyloidhaltiger intratubulärer Zylinder gibt es unterschiedliche Angaben: ZOLLINGER (1966) bezeichnet sie als selten, WRIGHT et al. (1973) sowie VASSAR und CULLING (1968) finden sie allerdings immerhin in ca. 50 % der Myelompatienten. ZLOTNICK und ROSENMAN (1975) können diesen hohen Prozentsatz nicht bestätigen und finden lediglich in einem von 14 Fällen intratubuläres Amyloid.

Der Nachweis des enzymatischen Abbaus von L-Ketten und Bence-Jones Proteinen durch die Lysosomenfraktion normalen Nierengewebes unter Bildung von unlöslichen Polymeren (161) stützt die unten erörterte These von GLENNER (1971, 1973) von der Amyloidentstehung über eine intracelluläre Proteolyse, der sich eine Exocytose von intracellulär gebildeten Amyloidfibrillen anschließt. Die Tubulusepithelien sollen nach dieser Vorstellung aus den tubulär anfallenden Bence-Jones Proteinen intracellulär Amyloidfibrillen produzieren, diese sollen dann ins Tubuluslumen ausgeschleust werden und sich den präexistenten hyalinen Proteincylindern außen anlagern.

Myelomzellen in der Niere

Eine Myelomzellmanifestation in den Nieren wurde von anderen Untersuchern in einer Häufigkeit von 7,9 % bis 17,5 % gefunden (HAYES et al. 1952: 7,9 %, GÜTHERT et al. 1961: 12 %, H. MARTIN 1972, 12 %, PASMANTIER u. AZAR 1969: 17,5 %).

Im vorliegenden Untersuchungsgut sind nur die Fälle als positiv gewertet, bei denen die im Interstitium auftretenden Zellen eindeutig als Myelomzellen zu klassifizieren sind. So sind die relativ häufigen Fälle mit chronischer interstitieller Entzündung, die mit Lymphocyten- und Plasmazellvermehrung einhergehen, sicher abgegrenzt.

Unter 23 Fällen findet sich dreimal (= 13 %) ein renaler Befall. Dabei überwiegt eine streifenförmige interstitielle Besiedlung überwiegend der Rinde, in einem Teil sind die Formationen auch kleinherdig. Die Infiltration kann derartig ausgedehnt und dicht sein, daß wie in einem Fall das Nierengewicht erheblich zugenommen hat (198/72: 550 g). Tubuläre und glomeruläre Strukturen bleiben weitgehend erhalten ähnlich wie bei zellulären Infiltraten im Rahmen von Leukämien.

In allen 3 Fällen sind Milz und Leber von Myelomzellen infiltriert. Die Nieren erweisen sich als der vierthäufigste Ort extraossärer Manifestation der Grunderkrankung.

Zusammenfassung

Das Gesamtgewicht beider Nieren beträgt in 61 % der Fälle über 300 g. Starke Organvergrößerung (höchster Wert: 900 g) ist in erster Linie verknüpft mit morphologischen Veränderungen im Sinne einer Plasmocytomniere. Weiterhin kann auch eine intrarenale Myelomzellabsiedlung zu einer erheblichen Gewichtssteigerung führen.

Es werden die qualitativen und quantitativen Kriterien für die diagnostische Bezeichnung "komplette" bzw. "inkomplette" Plasmocytomniere dargestellt.

Im Untersuchungsgut finden sich in 35 % komplette und in 30 % inkomplette Plasmocytomnieren. Morphologische Kriterien für ein akutes Nierenversagen ergeben sich in 6 Fällen (= 26 %), 2 der Fälle sind kombiniert mit inkompletten Plasmocytomnieren. Keine Veränderungen im Sinne einer Plasmocytomniere oder eines akuten Nierenversagens sind in 4 Fällen (= 17 %) gegeben.

Die beiden Fälle mit den ausgeprägtesten Plasmocytomnieren zeigen terminal ein urämisches Syndrom. Dieses klinische Bild ist korreliert mit dem Ausmaß pathologischer Veränderungen am renalen tubulären und interstitiellen Gewebe. 2 Personen mit kompletter Plasmocytomniere kamen im akuten Nierenversagen ad exitum. Die besondere Disposition von Plasmocytomnienträgern zum akuten Nierenversagen wird erörtert.

Keine Abhängigkeit ergibt sich zwischen dem Ausmaß der pathologischen Nierenveränderungen und den Paraproteinklassen. Bence-Jones Proteine dürften ursächlich kaum für die Entstehung der Plasmocytomniere allein verantwortlich sein.

Der Grad der Störungen bei Plasmocytomnieren ist wohl abhängig von der Menge der pro Zeiteinheit gebildeten Paraproteine und von der Dauer der Paraproteinbelastung. Die Gesamtparaproteinbildung dürfte bei diffuser Myelomzellproliferation größer sein als bei knotiger. Die beiden Fälle mit den ausgeprägtesten Plasmocytomnieren zeigen diffuse Proliferation von Myelomzellen im Knochenmark. Die unterdurchschnittliche mitt-

lere Überlebenszeit von Patienten mit diffusem Proliferationstyp scheint mit einer überdurchschnittlich starken pathologischen Nierenveränderung verknüpft zu sein. Die Nierenerkrankungen stellen offenbar den limitierenden Faktor im Verlauf diffuser Plasmocytome dar.

Amyloidablagerungen in der Niere finden sich in 2 Fällen (= 8,7 %). Histologische Befunde zeigen dabei die Kombination von Amyloidnephrose und Plasmocytomniere.

In einem weiteren Fall ohne typische Amyloidablagerungen in der Niere weisen einige intratubuläre geschichtete hyaline Zylinder äußere Lamellen mit den färberischen und polarisationsoptischen Eigenschaften von Amyloid auf. Die Pathogenese des intratubulären Amyloids wird erörtert.

In 13 % der Fälle wurden Myelomzellmanifestationen in den Nieren festgestellt. Die Nieren erweisen sich damit als der vierthäufigste Ort extraossärer Myelomzellabsiedlungen.

b) Amyloidose

Die Chemie und Entstehung des Amyloids sind jahrzehntelang völlig unklar gewesen. Nach Untersuchungen der letzten 13 Jahre scheint zumindest für die Amyloidose vom "primären Typ" (Amyloidlokalisation in Zunge, Herz, Gastrointestinaltrakt, glatter und quergestreifter Muskulatur) die Entstehung aus Immunglobulinmolekülen gesichert zu sein. OSSERMAN (1959) hat in allen untersuchten Amyloidfällen vom "primären Typ" im Urin Bence-Jones Proteine sowie eine abnorme Proliferation von Plasmazellen im Knochenmark nachgewiesen. Er ist der Ansicht, daß die abnormen Plasmazellen Bence-Jones Proteine produzieren, die über Kapillaren transsudiert und im Interstitium mit Polysacchariden einen unlöslichen hochmolekularen Komplex, das Amyloid, bilden. Dem Bence-Jones Protein wurde damit eine zentrale Rolle in der Amyloidbildung zugesprochen. Der Arbeitskreis von G.G. GLENNER (1971, 1973) hat aufgrund von immunchemischen Untersuchungen und Analysen der Aminosäuresequenz gezeigt, daß der Hauptbestandteil der Amyloidfibrillen ein intakter Leicht-Ketten-Immunglobulinanteil oder/und ein Amino-terminales Fragment dieser L-Kette ist. Er propagiert folgendes Konzept der Pathogenese von Amyloidfibrillen:

Endocytose von L-Ketten durch Phagocyten; dann intralysosomale Proteolyse, gefolgt von fibrillärer Aggregatbildung durch Fragmente aus dem variablen Anteil der L-Ketten. Diese Fibrillen besitzen antiparallele β -Faltblattstruktur. Abschließend führt eine Exocytose zur extracellulären Ablagerung der Fibrillen. Da Bence-Jones Protein L-Ketten-Anteile von Immunglobulinmolekülen darstellt, ist damit der von OSSERMAN postulierte Zusammenhang gegeben.

ISOBE und OSSERMAN (1974) schlagen eine neue Klassifikation gemäß der geweblichen Verteilung der Amyloidablagerungen vor, da die Einteilung in "primäre" und "sekundäre" Amyloidosen sowohl hinsichtlich pathogenetischer Zusammenhänge (kombiniert mit einer Grunderkrankung oder nicht), als

auch hinsichtlich des Verteilungsmusters der Amyloidablagerungen benutzt wird und daher nicht eindeutig ist.

Sie unterscheiden:

Verteilungstyp I: bevorzugte Amyloidablagerungen in Zunge, Herz, Gastrointestinaltrakt, Muskulatur, Nerven, Haut.
Dieser Typ entspricht der "primären" Amyloidose; klinisch liegt diesem Verteilungstyp meist ein Plasmocytom zugrunde.

Verteilungstyp II: bevorzugte Amyloidablagerungen in Leber, Milz, Niere und Nebenniere.
Dieser Typ entspricht der "sekundären" Amyloidose; klinisch meist kombiniert mit chronischen Infektionserkrankungen, rheumatoider Arthritis u.a.m.

Kombinierter Verteilungstyp I und II

Lokalisiertes Amyloid: Amyloidablagerungen nur auf einen Ort beschränkt. Histologisch finden sich am Ort der Amyloidablagerung eine große Anzahl von Plasmazellen.

Die von ISOBE und OSSERMAN (1974) untersuchten 100 Amyloidosefälle sind folgendermaßen verteilt: Typ I: 50 Fälle, Typ II: 17 Fälle, komb. Typ I+II: 30 Fälle, lokalisiertes Amyloid: 3 Fälle. In 92 % ist der Typ I mit einer Bence-Jones Paraproteinbildung verknüpft, dieses ist beim Typ II nur in 53 % der Fall. Diese Ergebnisse untermauern die Vorstellung, daß der Typ I der Amyloidose über L-Ketten von Immunglobulinmolekülen zur Bildung von Amyloidfibrillen führt.

Die Häufigkeit einer Amyloidose beim Plasmocytom wird in der Literatur mit 5 - 20 % angegeben (u.a. H. MARTIN 1972: 7 %, LICHTENSTEIN 1972: 10 %, AZAR 1966: 15 %).

Im vorliegenden Untersuchungsgut sind 4 Fälle (= 17 %) mit Amyloid enthalten. Die Tab. 16 zeigt einige wichtige Befunde dieser Fälle.

Auf den Verteilungstyp I entfallen 2 Fälle, beide kombiniert mit Bence-Jones Proteinbildung. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von ISOBE und OSSERMAN (1974). Es ist bemerkenswert, daß die Fälle 738/73 und 175/74 keine extramedullären Myelomzellabsiedlungen aufweisen und die Fälle 751/72 und 482/70 nur durch einen knotigen cutanen Myelom-

Tab. 16 Amyloidosefälle

Fall-Nr.	KM-Prolif. Typ	Para- protein- bildung	Amyloidlokalisa- tionen	Verteilungs- typ *
482/70	4	IgG	Leber, Milz, NN, Schilddrüse, Niere, Darm, Lymphknoten	II
751/72	2	IgG + BJ-Pro- tein Lambda	Paraartikulär (tumor- förmig), Epicard, Femurmark	I
738/73	5	IgA	Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere	I+II
175/74	1	BJ-Pro- tein Kappa	Paraartikulär (tumor- förmig), Muskulatur, Lunge, Dünndarm	I

* nach ISOBE und OSSERMAN (1974)

zellherd bzw. einen geringen diffusen Milzbefall ausgezeichnet sind.

Die 2 Fälle mit dem Verteilungstyp I zeigen ausgedehnte tumorförmige Amyloidmassen, die besonders paraartikulär konzentriert sind. Diese sind durch schmale bindegewebige Züge unterteilt, enthalten neben kollagenen Fasern viele junge Bindegewebszellen vom Typ der Histiocyten und Fibroblasten sowie zahlreiche auch mehrkernige Riesenzellen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen (Abb. 48). Ob diese Zellen an der lokalen Amyloidbildung durch intracelluläre Proteolyse von Immunglobulin-L-Ketten beteiligt sind und ob die Riesenzellen lokal einen lakunären Amyloidabbau vollziehen (wie es häufig den Anschein hat), läßt sich lichtoptisch nicht eindeutig ermitteln. Die wünschenswerte elektronenmikroskopische Untersuchung ist an unserem Material nicht erfolgt.

Die beiden Amyloidosefälle mit Milzbeteiligung zeigen fast ausschließlich Ablagerungen im Bereich der weißen Pulpa unter hochgradiger numerischer Atrophie der orthologischen Zellen. Beide Fälle entsprechen damit dem sog. Sagomilztyp. Die Leber

zeigt im Fall 738/73 Amyloid in der Wand der Aa. hepatici der Periportalfelder (interlobuläres Amyloid) und im Fall 482/70 Amyloid im Bereich der Sinusoide (intralobuläres Amyloid).

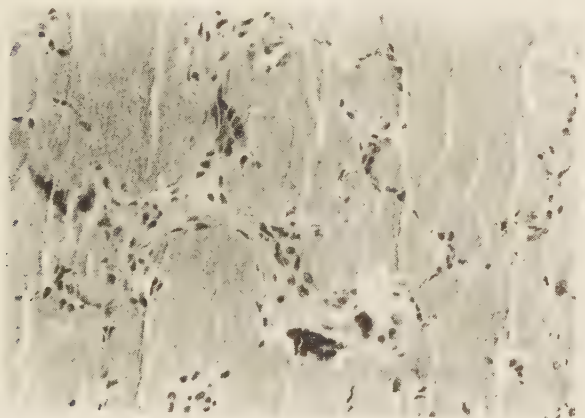


Abb. 48: Paraartikuläres Gewebe (SN 751/72) 360 x
Turmorförmiges paraartikuläres Amyloid mit
einigen Zellen im Bindegewebe und Riesen-
zellen.

c) Zur Frage der Zweitmalignome

Beim Plasmocytom ist das humorale Abwehrsystem beeinträchtigt. Neben der Erörterung der Häufigkeit von Infektionskrankungen ist auch die Frage nach der Entwicklung von Zweitmalignomen zu behandeln.

WEITZEL hat 1958 in Untersuchungen am Obduktionsgut des Mallory Institute of Pathology in Boston bei 11 von 57 Patienten (= 19,3 %) mit Plasmocytom zusätzlich ein Carcinom gesehen. Die Häufigkeit multipler primärer Carcinome beträgt in seinem gesamten Obduktionsgut 4,2 %. (Irrtumswahrscheinlichkeit liegt unter 1 : 1.000.000). OSSERMAN et al. (1972) finden eine Koinzidenz von malignem Neoplasma und Plasmocytom in 15 % am klinischen Patientengut. LIMAS et al. (1973) sehen bei 7 von 35 Patienten (= 20 %) gleichzeitig ein Carcinom.

Diese Ergebnisse sind von CORNES et al. 1961 nicht bestätigt, sie finden unter 43 Plasmocytomen nur 2 Fälle mit Carcinom (= 4,6 %). Entsprechend gibt DRIVSHOLM (1964) die Häufigkeit mit 5,4 % an (2 Carcinome bei 37 Autopsien).

Im vorliegenden Untersuchungsgut von 23 Patienten sind in 3 Fällen Zweitmalignome nachzuweisen (= 13,0 %), in 2 Fällen (= 8,7 %) handelte es sich um ein Carcinom (ein Carcinom im Restmagen mit Metastasen und ein auf die Niere beschränktes hypernephroides Carcinom). Der 3. Fall zeigt ein linsengroßes Lymphosarkom des Jejunums ohne Metastasen.

Tab. 17

Fall-Nr.	Geschl.	Alter	Malignom	Metast.	KM-Prolif.- Typ
424/71	m	72	Magen-Carcinom	ja	1
437/71	m	76	Hypernephroides Nieren-Ca	nein	1
662/72	m	61	Lymphosarkom des Jejunum	nein	1

Auffallend ist, daß alle 3 Fälle mit einer knotigen Plasmocytomzellproliferation im Knochenmark (Typ 1) einhergehen. Der aufgezeigte längere klinische Verlauf des Typs 1 scheint die Wahrscheinlichkeit zur Manifestation von Zweitmalignomen zu erhöhen.

6. SCHLUSSBETRACHTUNG

Einleitend wurde der Rahmen der vorliegenden pathologisch-anatomischen Studie über 3 lymphoproliferative Erkrankungen der B-Zellreihe anhand von allgemeinpathologischen Fragen abgesteckt. Diese werden im folgenden wieder aufgegriffen und anhand der Befunde kurz beantwortet. Dabei kann allerdings keine allgemeingültige Aussage über die sog. Makroglobulinämie Waldenström gemacht werden, da lediglich ein Fall beobachtet wurde.

1.) Aus welchen Zellen ist die maligne Zellpopulation zusammengesetzt?

Beim medullären Plasmocytom findet sich überwiegend eine gemischtzellige Population mit gering- und hochdifferenzierten pathologischen Plasmazellen (im vorliegenden Untersuchungsgut in 64 % der Fälle). Dagegen können die pathologischen Plasmazellen eines solitären medullären Plasmocytoms derartig gering differenziert sein, daß eine sichere Einordnung der Tumorzellen - wie an einem eigenen Fall dargestellt - nur bei elektronenoptischer Untersuchung gelingt. Besonders in gemischtzelligen Populationen treten auch lymphocytenähnliche Zellformen auf. Weiterhin können auch mehrkernige Myelom-Riesenzellen beobachtet werden.

Bei der CLL dominiert die relativ monotone Proliferation von kleinen Lymphocyten mit charakteristisch schollig verdichtetem Chromatin. Daneben finden sich auch regelmäßig und in wechselndem Ausmaß Lymphoblasten. Diese können sogar in Einzelfällen herdförmige oder flächenhafte Formationen bilden. In einigen Fällen kommen retikulumzellähnliche herdförmige oder disseminierte Proliferate vor, teilweise mit mehrkernigen Zellen. Sie werden als die zelluläre Matrix einer möglichen retikulosarkomatösen Entwicklung im Rahmen einer CLL angesehen. Es wird für wahrscheinlich gehalten, daß diese Zellen transformierte Lymphocyten darstellen.

2.) In welchem geweblichen Zusammenhang proliferieren die malignen Zellen?

Die Lymphocyten bei CLL zeigen keine Kontaktbildung untereinander oder zu präformierten Strukturen. Sie proliferieren und infiltrieren orthologisches Gewebe fast ausschließlich diffus.

Dagegen proliferieren Plasmocytomzellen im Knochenmark überwiegend sowohl diffus als auch knotig (= 52 %). Rein diffuse Proliferationsform findet sich in 17 %, eine rein knotige in 30 % der Fälle. Mitunter kann eine deutliche Assoziation der Myelomzellen an Retikulinfasern beobachtet werden, bei knotigen Herden besonders an deren Peripherie.

In extraossären Manifestationsorten des medullären Plasmocytoms ist die Proliferationsform offenbar auch weitgehend abhängig vom geweblichen Standort. Während die Milz fast ausschließlich diffus nach Art einer Carcinose befallen ist, finden sich in 2 von 6 beteiligten Lebern knotige Myelomzellproliferate nach Besiedlung der Portalfelder.

3.) Wie groß ist das Ausmaß der Generalisation? Welche Pathogenese liegt den extramedullären Manifestationen beim Plasmocytom zugrunde?

Die CLL ist ein fast immer leukämischer Prozeß und damit primär generalisiert.

Das Plasmocytom ist wie die Untersuchungen zeigen eine ebenfalls häufig das Knochenmark überschreitende und beschränkt generalisierende Erkrankung. In 74 % der Fälle finden sich extramedulläre Manifestationen. Dabei scheint die Milzbesiedlung, die in 61 % nachweisbar ist, den ersten Schritt bei einer anderen Organe einbeziehenden Generalisation darzustellen. In abnehmender Häufigkeit folgen Leber (26 %), Lymphknoten (25 %), und Nieren (13 %).

Anfangs dominiert in Milz und Leber die intrasinusoidale Präsenz von Myelomzellen. Im Zusammenhang mit dem klinisch häufig nachweisbaren Auftreten von Plasmocytomzellen im peripheren Blut wird eine hämatogene metastatische Entstehung extra-

medullärer Manifestationen bei medullären Plasmocytomen für sehr wahrscheinlich gehalten.

4.) Wie verhalten sich die malignen Zellinfiltrate auf präexistente Strukturen?

Bei CLL kommt es in Lymphknoten in Abhängigkeit von der Dauer und der Dichte der zellulären leukotischen Infiltration stufenweise zu einem Verlust der orthologischen Lymphknotenstruktur. Offenbar langsame Zerstörung der Lymphknotenkapssel sowie Ausdehnung der leukotischen Infiltrate in das perinoduläre Gewebe sind in immerhin 53 % aller Fälle beobachtet. Dieser Schwund präexistenter Strukturen wird als schleicher atrophierender Prozeß angesehen. Deshalb muß diese transkapsuläre leukotische Ausbreitung noch als im Rahmen der Variationsbreite der CLL aufgefaßt werden. Für eine rasche Destruktion orthologischer Gerüststrukturen gibt es keine Hinweise. Von einem Übergang in ein Lymphosarkom darf bei mäßig starker transkapsulärer Ausbreitung der leukotischen Infiltration nicht gesprochen werden.

In der Leber induziert eine langdauernde portale und interlobuläre Infiltration durch pathologische Lymphocyten offenbar eine schleichende Fibroplasie. Diese wird wahrscheinlich bei cytostatischer Therapie gefördert. In 47 % der Fälle ist eine Leberfibrose nachzuweisen, in 2 Fällen (= 13 %) liegt bereits ein kleinknotiger Läppchenumbau, eine Cirrhose, vor.

In 33 % der Fälle finden sich neben den dominierenden portalen und interlobulären leukotischen Infiltraten auch kleinsporige sinusoidale Lymphocytenansammlungen. In einem Fall sind dabei unmittelbar angrenzende Leberparenchymzellen hochgradig atrophiert und teilweise geschwunden. Beim Plasmocytom ist gegenüber der CLL eine Störung präexistenter geweblicher Strukturen durch Myelomzellen häufiger und meist durchgreifender. In der Milz können bei hochgradiger diffuser Infiltration der Sinusoide und der Pulpastränge die präexistenten Zellen der roten Pulpa fast völlig schwinden. In der Le-

ber kann es nach Besiedlung der Portalfelder durch Myelomzellen zu knotigen Proliferaten kommen, die die Grenzlamellen überschreiten und sich in den Sinusoiden in Richtung auf die Zentralvenen ausbreiten. Dabei finden sich Atrophie und Destruktion von Leberzellbalken bis zu herdförmiger Entparenchymisierung. Läppchengrenzen können überschritten und multilobuläre Tumorknoten gebildet werden. Auch an Lymphknoten können in 50 % der Fälle mit Lymphknotenbefall hochgradige Entparenchymisierungen auftreten. Eine transkapsuläre Kontinuitätsausbreitung der malignen Zellen kann sich einstellen.

Die für das Plasmocytom so charakteristischen Osteolysen sind offenbar nicht allein von proliferierten mehrkernigen Osteoklasten hervorgerufen, sondern auch durch histiogene Zellen, die wahrscheinlich durch Myelomzellen induziert proliferieren und durch letztere allein.

Das Plasmocytom kann besonders in extramedullären Manifestationen durch destruktive Potenzen auf präexistente Strukturen den Charakter einer sarkomatösen Erkrankung annehmen.

5.) Welche regressiven Phänomene treten an den malignen Zellen auf?

Bei der CLL finden sich regressive Veränderungen an den malignen Zellen äußerst selten. Lediglich in einem von 15 Fällen sind wahrscheinlich therapiebedingte Gruppennekrosen in einem leukotisch infiltrierten Lymphknoten beobachtet.

Bei Plasmocytomen treten etwas häufiger Einzelzellnekrosen von Myelomzellen auf. Diese sind spontan und nicht therapiebedingt, ebenso wie seltene herdförmige Gruppen- und Massennekrosen.

Sowohl bei CLL als auch beim Plasmocytom lösen herdförmige Gruppennekrosen eine relativ geringe histiogene Reaktion des quantitativ verminderten orthologischen Mesenchyms aus. Dabei werden Zelltrümmer und Zellkerne von malignen Zellen durch Histiocyten phagocytiert.

6.) Wie häufig sind Übergänge in eine andere Form der lymphoretikulären Malignome? Welche morphologischen Phänomene treten dabei auf?

Unter 20 Fällen mit CLL hat sich in 5 Fällen (= 25 %) ein Sarkom des lymphoretikulären Gewebes entwickelt. Lediglich in einem Fall ist der Erwerb sarkomatöser Eigenschaften von leukotischen Infiltraten der Magenwand und damit eine sarkomatöse Transformation der CLL in ein Lymphosarkom wahrscheinlich. Bei den anderen 4 Fällen müssen die Sarkome als Zweitmalignome angesehen werden, zumal die CLL als Grunderkrankung nur noch in geringem Ausmaß nachweisbar ist.

Es sind 2 Fälle eines "Richter-Syndroms", einer Syntropie von CLL und Morbus Hodgkin bzw. Retikulosarkom beobachtet. Die Entwicklung des sekundären Malignoms ist wahrscheinlich nicht therapiebedingt. Die bei CLL mitunter beobachteten disseminierten oder herdförmigen retikulumzellähnlichen, pleomorphe mehrkernige Riesenzellen enthaltenden Proliferate werden als erstes Zeichen der sekundären Entwicklung eines retikulumzelligen Sarkoms angesehen. Möglicherweise ist die bei CLL weitgehend unbetroffene T-Zellfraktion die Matrix für die Sarkomentwicklung beim Richter-Syndrom.

Bei den 23 Plasmocytomen ist in einem Fall ein kleines Lymphosarkom des Jejunums gefunden.

Die CLL ist also hinsichtlich einer Pathomorphose wesentlich instabiler als das Plasmocytom.

7.) Welche morphologischen Veränderungen treten als Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung auf?

Morphologisch faßbare Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung sind lediglich beim Plasmocytom besonders ausgeprägt.

Dominierend sind die durch die gebildeten und sezernierten pathologischen Proteine verursachten Nierenveränderungen: In 65 % der Fälle ist eine Plasmocytomniere diagnostiziert. Morphologische Kriterien für ein akutes Nierenversagen ist in 26 % beobachtet.

Eine begleitende Amyloidose tritt in 17 % der Fälle auf. In 8 % sind dabei paraartikuläre tumorförmige Amyloidablagerungen besonders auffällig. Der beim Plasmocytom charakteristische Knochenabbau vollzieht sich nicht, wie oft behauptet, nur durch mehrkernige Osteoklasten im Sinne der lakunären Resorption. Offensichtlich proliferieren unter dem Einfluß der Myelomzellen einkernige histiogene Zellen, die Spongiosabälkchen mehr glatt und linear abbauen. Auch scheint ein Knochenabbau durch Myelomzellen allein, also ohne andere Zellvermittlung möglich zu sein.

In 8,7 % der Plasmocytomfälle und in 10 % der CLL-Fälle sind im Krankheitsverlauf Carcinome als Zweitmalignome aufgetreten.

8.) Lassen sich bestimmte morphologische Befunde mit klinischen Parametern korrelieren?

Bei Plasmocytomen ist keine Korrelation zwischen den folgenden Parametern erkennbar: Knochenmarksproliferationstyp, cytologischer Differenzierungsgrad der Myelomzellpopulation, Art der Paraproteinbildung und Häufigkeit extramedullärer Plasmocytommanifestation.

Dagegen zeichnet sich ab, daß der knotige Proliferationstyp mit einer überdurchschnittlichen, der diffuse Typ hingegen mit einer unterdurchschnittlichen Überlebenszeit verknüpft sind. Es wird angenommen, daß der diffuse medulläre Proliferationstyp gegenüber dem knotigen Typ eine durchschnittlich größere Gesamt-Tumorzellmasse aufweist und damit über eine größere Paraproteinproduktion rascher renale Veränderungen im Sinne einer Plasmocytomniere zeitigt. Es ist wahrscheinlich, daß die unterdurchschnittliche mittlere Überlebenszeit der diffusen Plasmocytome mit einer überdurchschnittlich starken Nierenschädigung zusammenhängt. Die renalen Komplikationen scheinen damit die wesentlichen limitierenden Faktoren im klinischen Verlauf diffuser Plasmocytome zu sein. Dies dürfte für eine klinische Fallbeurteilung hinsichtlich der individuellen Prognose sowie der therapeutischen Maßnahmen von Belang sein.

Keine Korrelation ergibt sich zwischen dem Ausmaß pathologischer Nierenveränderungen im Rahmen des Plasmocytoms und den Paraproteinklassen.

Im Verlauf der CLL muß eine progrediente Reduktion der Lymphocytenzahl im peripheren Blut besonders dann den Verdacht auf eine sekundäre Sarkomentwicklung des lymphoretikulären Gewebes (sog. Richter-Syndrom) wecken, wenn diese sich nicht auf eine cytostatische Therapie zurückführen läßt. Das Phänomen der Regression der pathologischen Lymphocytose in der Entwicklung eines sekundären lymphoretikulären Malignoms bei bestehender CLL ist an 2 Fällen eines "Richter-Syndroms" zu beobachten. Dieses Ergebnis dürfte von erheblichem klinischen Interesse sein, zumal bei ambulanter Kontrolle von CLL-Patienten mit einem therapieunabhängigen Rückgang der Lymphocytose an ein Richter-Syndrom gedacht und ein verändertes therapeutisches Konzept verfolgt werden sollte.

Sekt.Nr.	Alter	Geschl.	PP	PT	CDT	EM	Gew.	++	0	Gew.	+	0	Lymphk	andere Org.Ber	Gew.	Befund	A	NI	UZ	ZM	TU
6/69	76	W	U	2	1	+	90	+		1175	+		+	?	?	IPN		+	5		2
34/70	64	m	G	1	2	0	240		+	1680	+	+				320	IPN	+	0,5		2
155/70	50	W	U	5	1	0	215			2250	+	+				900	KPN	+	0,4		2
166/70	71	W	A	4	2	+	170	+		1300	+	+		?	?	310	KPN	+	2		1
482/70	56	m	G	4	2	+	220	+	+	1670	+	+				490	KPN	II	0,6		2
251/71	67	m	?	4	2	+	1050	+		3800	+			?	?	320	IPN				1
340/71	60	m	G	4	-	0	225		+	1480	+	+				465	X	+	10		1
371/71	72	W	?	4	3	+	175	+		1620	+	+		?	?	215	ANV+IPN	+	0,1		3
424/71	72	m	G	1	2	+	145	+		1510	+	+				340	IPN		6	+	1
437/71	76	m	G	1	2	+	400	+		1700	+	+				335	ANV		2	+	1
161/72	57	W	U	5	2	+	280	+		1695	+	+				210	KPN	+	3		4
198/72	65	m	A	3	2	+	210	+		1330	+	+				550	X	+	1,4		3
580/72	71	m	U	5	2	+	300	+		1885	+	+				260	ANV	+	0,1		1
662/72	61	m	U	1	3	0	290		+	2035	+	+				350	X	+	3,5	+	1
751/72	44	W	U+G	2	2	+	365		+	2185	+	+			+	205	KPN		0,6		1
64/73	78	m	G	2	1	+	225	+		2035	+			?	?	375	ANV+IPN	+	1		3
187/73	65	W	U	3	2	+	285	+		-		+				-	ANV	+	0,1		4
241/73	64	W	?	1	2	+	135		+	1350	+	+				330	ANV	+	5		1
586/73	68	m	?	2	1	+	100	+		1150	+	+				300	X		4		3
610/73	68	m	G	4	2	+	110	+		1520	+	+				365	KPN	+	0,1		4
738/73	74	m	A	5	3	0	150		+	1480	+	+		?	?	270	IPN	I+II	0,25		2
867/73	70	W	U	1	2	+	80			1010	+	+			+	190	KPN	+	1		2
175/74	65	W	U	1	1	0	130		+	1700	+	+		?	?	205	KPN	I	1,3		1

Abkürzungen, Chiffres

PP = Paraproteintyp

KM-PT = Knochenmarksproliferationstyp

1. knotig

2. überwiegend knotig

3. gemischt

4. überwiegend diffus

5. diffus

CDT = Cytolog. Differenzierungstyp (s. S. 69)

EM = Extramedulläre Manifestation

Organe = + = extramedulläre Beteiligung

0 = keine Beteiligung

Nieren:

KPN = komplette

IPN = inkomplette

ANV = akutes Nierenversagen

A = Amyloidose

I, II = Verteilungstypen nach ISOBE u. OSSEMAN (1974)

klin. festgestellte Niereninsuffizienz

Überlebenszeit

(Def. siehe S. 62)

Zweitmalig

Todesursache

1. Herz-Kreislaufversagen

2. Urämie

3. Bronchopneumonie

4. Akutes Nierenversagen

Literaturverzeichnis

- 1 Abrahams, C., C.L. Pirani, V.E. Pollak: Ultrastructure of the kidney in a patient with multiple myeloma. J. Path. Bacteriol. 92, 220 (1966)
- 2 Aherne, W.A.: Myelomatosis. A clinical and pathological study. M.D. Thesis. National University of Ireland, Dublin 1961.
- 3 Ahlström, C.G.: Gleichzeitiges Vorkommen eines Retikelsarkoms und einer lymphatischen Leukämie. Virch. Arch. path. Anat. 301, 49 (1938)
- 4 Albrecht, M.: Lymphogranulomatose bei chronisch lymphatischer Leukämie. Med. Klin. 63, 2016 (1968)
- 5 Allen, A.C.: Multiple myeloma. In: The Kidney. Medical and surgical diseases, New York 1951.
- 6 Amromin, G.D.: Pathology of leukemia. Hoeber: New York, Evanston, London, 1968.
- 7 Apitz, K.: Die neuen Anschauungen vom Plasmocytom des Knochenmarks, dem sog. multiplen Myelom. Klin. Wschr. 19, 1025 (1940)
- 8 Arend, W.P., J.W. Adamson: Nonsecretory myeloma. Cancer 33, 721 (1974)
- 9 Astaldi, G., S. Eridani, G.B. Ponti: The proliferative activity of plasma cells from plasmocytoma in vitro. Europ. J. Cancer 4, 9 (1968)
- 10 Askanazy, M., H. Dubois-Ferrière: La cellule plasmatique et la leucémie plasmacellulaire. Helvet. med. acta 9, 427 (1942)
- 11 Atkinson, F.R.B.: Multiple myelomata. Med. Press 195, 312 (1937)
- 12 Azar, H.A.: Amyloidosis and plasma cell disorders. Ann. Rev. Med. 17, 49 (1966)
- 13 Azar, H.A.: Plasma cell myelomatosis and other monoclonal gammopathies. In: S.C. Sommers (Edit.), Pathology Annual, Volume 7, New York 1972.
- 14 Azar, H.A., E.C. Zaino, T.D. Pham, K. Yannopoulos: "Nonsecretory" plasma cell myeloma: observations on seven cases with electron microscopic studies. Am. J. clin. Path. 58, 618 (1972)

- 15 Bauchwitz, M.A.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen an medullären und extramedullären Plasmazytomen. Inaug.-Diss. FU Berlin 1958.
- 16 Beresford, O.: Chronic lymphatic leukemia associated with malignant disease. *Brit.J.Cancer* 6,339(1952)
- 17 Berg, J.M.: The incidence of multiple primary cancers: I. Development of further cancer in patients with lymphomas, leukemias and myelomas. *J.Natl. Cancer Inst.*38,741(1967)
- 18 Berge, T.: The metastasis of carcinoma with special reference to the spleen. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.*188(1967)
- 19 Berman, H.H.: Waldenström's macroglobulinemia with lytic osseous lesions and plasma-cell morphology. *Am.J.clin.Path.*63,397(1975)
- 20 Bichel, J., P. Effersoe, H. Gormsen, N. Harboe: Leukemic myelometosis (Plasmacell leukemia). *Acta radiol.(Stockh.)*37,196(1952)
- 21 Blaustein, A.: The spleen. Mac Graw-Hill: New York, Toronto, London 1963; Seite 138.
- 22 Bleichröder, F.: Über Lebercirrhose und Blutkrankheiten. *Virch.Arch.path.Anat.*177,435(1904)
- 23 Bock, H.E., R. Gross, K. Lambers, G. Wulf: Leukämie und Leber. *Medizinische* 29,1325(1959)
- 24 Boggs, D.R., S.A. Sofferman, M.M. Wintrobe, G.E. Cartwright: Factors influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Am.J.Med.*40,243(1966)
- 25 Bremer, K.: Chronische lymphatische Leukämie: Störungen der Kinetik der Lymphocyten. *Dtsch.med.Wschr.*100,1250(1975)
- 26 Bross, I.D.J., E. Viadana, J.W. Pickren: The metastatic spread of myeloma and leukemias in men. *Virch. Arch.A.Path.Anat.Hist.*365,91(1975)
- 27 Brücher, H., J. Meiser: Ein Fall von Riesenzellenplasmozytom. *Schweiz.med.Wschr.*95,1426(1965)
- 28 Brücher, H.: Das beginnende Plasmozytom. *Blut* 28,136(1974)
- 29 Carco, F.P., U. Cavalcanti, G. Baricazzi, G. Sprovieri, G. Pilla: Ciclo mitotico delle cellule plasmocitoidi del mieloma multiplo: ricerche in vivo ed in vitro. *Haematologica* 54,141(1969)

- 30 Carson, C.P., L.V. Ackerman, J.D. Maltby: Plasma cell myeloma. A clinical, pathologic and roentgenologic review of 90 cases. *Am.J.clin.Path.*25, 849 (1955)
- 31 Cauchie, Ch., Y. Kenis, P. Potvliege, J. Smulders, Cl. Gompel, P.P. Lambert: Les manifestations rénales des dysglobulinémies. *J.Urol.Néphrol.* 68,41 (1962)
- 32 Charkes, N.D., D.M. Sklaroff, I. Young: A critical analysis of strontium bone scanning for detection of metastatic cancer. *Am.J.Roentgenol.* 96,647 (1966)
- 33 Chiari, H.: Über eigentümliche Verlaufsformen von Haemoblastosen. *Beitr.path.Anat.allg.Path.*130, 51 (1964)
- 34 Churg, J., A.J. Gordon: Multiple myeloma. Lesions of the extraosseous hematopoietic system. *Am.J.clin.Path.*20,934 (1950)
- 35 Cohen, D.M., H.J. Svien, D.C. Dahlin: Long-term survival of patients with myeloma of the vertebral column. *JAMA* 187,914 (1964)
- 36 Cohnen, G.: Klinisch-diagnostische Bedeutung der Oberflächenmarker menschlicher T- und B-Lymphocyten. *Dtsch.med.Wschr.*99,2302 (1974)
- 37 Colsky, J., E.M. Greenspan, T.N. Warren: Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *Arch.Path.* 59,198 (1955)
- 38 Cornes, J.S., T.G. Jones, G.B. Fisher: The incidence of carcinoma in patients dying from leukaemia, malignant disorders of plasma-cells and malignant lymphoma. *Brit.J.Cancer* 15,200 (1961)
- 39 Cornes, J.S., T.G. Jones: Leukaemic lesions of the gastrointestinal tract. *J.clin.Path.*15,305 (1962)
- 39a Cottier, H., M.W. Hess, B. Roos, P.A. Grétilat: Regeneration, Hyperplasie und Onkogenese der lymphoretikulären Organe. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie. (Hrsg. H.W. Altmann et al.) 6.Band: Entwicklung, Wachstum, Geschwülste, 2. Teil. Springer: Berlin, Heidelberg, New York 1969.
- 40 Czechowska, Z. et al.: (Transition of chronic lymphatic leukemia into reticulosarcoma; Richter's syndrome) Engl.abstract. *Acta Haemat.Pol.*4, 132 (1973)

- 41 De Lena, M. et al. (A case report of Richter's syndrome with review of the literature). Tumori 59,251 (1973)
- 42 Demmler, K.: Amyloidzylinder der Nieren bei Plasmocytom. Blut 18,343(1969)
- 43 Diebold, J., J.-P. Camilleri, J. Delarue: Les lésions hépatiques au cours des leucoses. Ann.Anat.path. 14,41(1969)
- 44 Ditscherlein, G., D. Scholz, I. Marx: Ultrastruktur einer schweren Speicherungsnephrose (Plasmocytom-niere) mit kristallinen Eiweißablagerungen. Zbl. allg.Path.path.Anat. 116,305(1972)
- 45 Domaniewski, J. et al.: (A case of chronic lymphatic leukemia with giant cell reticulosarcoma). Nowotwory 15,389(1965)
- 46 Drivsholm, A.: Myelomatosis. A clinical and biochemical study of 105 cases. Acta med.scand. 176, 509(1964)
- 47 Dubois-Ferrière, H., M. Rudhardt: Leucémie lymphocytaire chronique suivie d'un réticulo-sarcome. Schweiz.med.Wschr. 95,1434(1965)
- 48 Durant, J.R., W.E. Barry, N. Learner: The changing face of myeloma. Lancet 1:119,1966.
- 49 Edwards, G.A., Z.A. Zawadzki: Extraosseous lesions in plasma cell myeloma. Am.J.Med. 43,194(1967)
- 50 Evison, G., K.T. Evans: Bone sclerosis in multiple myeloma. Brit.J.Radiol. 40,81(1967)
- 51 Fischer, R., H.H. Hennekeuser, H.E. Schaefer: Extramedulläre Blutbildung in der Milz, insbesondere bei Knochenmarksmetastasierung. In: Die Milz - The Spleen (Edit.: K. Lennert, D. Harms), Berlin-Heidelberg-New York 1970, S. 81
- 52 Fischer, R., H.E. Schaefer: Die pathologische Anatomie der Leukosen. In: Leukämie. (Edit. R. Gross, J. van de Loo), Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1972.
- 53 Fresen, O.: Orthologie und Pathologie der heterotopen Hämpoese. Ergebn.allg.Path.path.Anat. 40,139 (1960)
- 54 Fülle, H.H., M. Albrecht: Plasmazellenleukämie. In: Leukämie (Edit.: R. Gross, J. van de Loo), Springer:Berlin-Heidelberg-New York 1972

- 55 Galton, D.A.G., R. Peto: Report on the first myelomatosis trial. Part I. Analysis of presenting features of prognostic importance. Brit.J. Haemat.24,123(1973)
- 56 Galton,D.A.G.: The chronic leukaemias. In: Blood and its disorders (Edit. R.M. Hardisty, D.J. Weatherall) Blackwell: Oxford, London, Edinburgh, Melbourne 1974.
- 57 Gessner, G.: Plasmocytomfragen an Hand einer Häufigkeitsstatistik. Z.f.Krebsforsch.63,1(1959)
- 58 Ginsberg, D.M.: Circulating plasma cells in multiple myeloma. Ann.Int.Med.57,843(1962)
- 59 Givler, R.L.: Lymphocytic leukemia with coexistent localized reticulum cell sarcoma. Cancer 21, 1184(1968)
- 60 Glenner, G.G., W.D. Terry, M.Harada, C.Isersky, D.Page: Amyloid fibril proteins: Proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis. Science 171,1150(1971)
- 61 Glenner, G.G., W.D. Terry, C. Isersky: Amyloidosis: its nature and pathogenesis. Semin.Haematol.10, 65(1973)
- 62 Goldberg, G.M., A.I. Rubenstone: A study of malignant lymphomas and leukemias. I. The significance of liver portal space "infiltration" in lymphogenous leukemia (with reference to the involvement of the lymphatics). Cancer 13,513(1960)
- 63 Gross, U.M.: Therapeutisch induzierte polyblastische Reticulosen. Verh.dtsch.Ges.Path.48,135(1964)
- 64 Güthert, H., W. Wöckel, W. Jänisch: Zur Häufigkeit des Plasmocytoms und seiner Ausbreitung im Skelettsystem. Münch.med.Wschr.103,1561(1961)
- 65 Gunz, F.W., H.B. Angus: Leukemia and cancer in the same patient. Cancer 18,145(1965)
- 66 Gunz, F.W.: Chronic lymphocytic leukemia. In: J.F. Holland, E. Frei, III: Cancer Medicine. Philadelphia: Lea & Febiger, 1973.
- 67 Hässig, A.: Über Lebercirrhose bei Leukämie. Inaug.-Diss. Zürich 1947.
- 68 Han, T.: Chronic lymphocytic leukemia in Hodgkin's disease. Report of a case and review of the literature. Cancer 28,300(1971)

- 69 Hansen, M.M.: Chronic lymphocytic leukaemia. Scand. J.Haemat.Suppl.18,1973.
- 70 Harwerth, H.G., H.E. Schmitt, P. Obrecht: Akute und chronische Lymphadenose. In: Handbuch der gesamten Hämatologie. Hrsg. L. Heilmeyer, A. Hittmair. 4. Band: Spezielle Hämatologie, 2. Teil. Urban & Schwarzenberg: München, Berlin 1963.
- 71 Hauswaldt, C., J. Emmrich, W. Hunstein: Osteoporose, Osteolyse und Osteosklerose im Röntgenbild bei Plasmozytom und Morbus Waldenström. Med.Klin.63,1756(1968)
- 72 Hayes, D.W., W.A. Bennett, F.J. Heck: Extramedullary lesions in multiple myeloma. Arch.Path.53,262 (1952)
- 73 Heilmeyer, L., G. Mössner, K. Hess: Die lymphatische Leukämie. Klin.Wschr.37,790(1959)
- 74 Heinivaara, O., A. Eisalo: Multiple myeloma. Acta med.scand.168,211(1960)
- 75 Heuchel, G., D. vom Dahl: Leukämie und Niere. Blut 5, 390(1959)
- 76 Hobbs, J.R.: Growth rates and responses to treatment in human myelomatosis. Brit.J.Haemat.16,607 (1969)
- 77 Hobbs, J.R.: The immunoglobulins and their abnormalities. In: Blood and its disorders (Edit. R.M. Hardisty, D.J. Weatherall) Blackwell: Oxford, London, Edinburgh, Melbourne 1974.
- 78 Hoerni, B., B. Brunet, G. Hoerni-Simon: Le syndrome de Richter. Acta Haemat.50,213(1973)
- 79 Hurez, D., G. Flandrin, J.L. Preud'homme, M. Seligmann: Unreleased intracellular monoclonal macroglobulin in chronic lymphatic leukaemia. Clin. exp.Immunol.10,223(1972)
- 80 Hyman, G.A.: Increased incidence of neoplasia in association with chronic lymphocytic leukaemia. Scand.J.Haemat.6,99(1969)
- 81 Ibbotson, R.N., C.W. Kingston: Transition of lymphatic leukaemia to reticulum cell sarcoma. Med.J.Aust.47,135(1960)
- 82 Indiveri, F., A. Barabino, M.E.Santolini, B. Santolini: "Nonsecretory" multiple myeloma. Acta haemat.51, 302(1974)

- 83 Innes, J., J. Newall: Myelomatosis. *Lancet* 1:239,1961.
- 84 Isobe, T., E.F. Osserman: Patterns of amyloidosis and their association with plasma-cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins. *New Engl.J.Med.* 290,473 (1974)
- 85 Jaffé, R.H.: Histologic studies on the spleen in cases of leukemia. *Arch.Path.* 19,647 (1935)
- 86 Kaiserling, E., H. Stein, K. Lennert: IgM-producing malignant lymphomas without macroglobulinemia. Morphological and immunochemical findings. *Virch.Arch.Abt.B Zellpath.* 14,1 (1973)
- 87 Kaung, D.T., E. Buchman: Chronic lymphocytic leukemia. A clinical study of thirtyfive cases. *J.Iowa med.Soc.* 51,333 (1961)
- 88 Keiser, G., E. Uehlinger, C. Virieux: Zwei Fälle von chronisch-lymphatischer Leukämie und Morbus Hodgkin. *Acta Haematol.* 26,29 (1961)
- 89 Killmann, S.A., E.P. Cronkite, T.M. Flidner, V.P. Bond: Cell proliferation in multiple myeloma studied with tritiated thymidine in vivo. *Lab. Invest.* 11,845 (1962)
- 90 Killmann, S.A.: Acute leukaemia: the kinetics of leukaemic blast cells. *Ser.Haematol.* 1,38 (1968)
- 91 Kirshbaum, J.D., F.S. Preuss: Leukemia. *Arch.Int.Med.* 71,777 (1943)
- 92 Konstantinovich, N.V.: A case of transformation of lymphatic leukemia into reticulosis. *Prob.Hemat. Blood Transfus.* 4,50 (1959)
- 93 Kostich, N.D., H. Rappaport: Diagnostic significance of the histologic changes in the liver and spleen in leukemia and malignant lymphoma. *Cancer* 18,1214 (1965)
- 94 Krasznai, G., S. Keresztury, L. Szücs: Granulomatous giant cell reticulosis associated with cases of treated leukaemia. *J.clin.path.* 20,841 (1967)
- 95 Krull, P., K. Kühn, H. Zobl, R.B. Sterzel: Akutes Nierenversagen bei Bence-Jones Plasmocytom. *Dtsch.med.Wschr.* 98,318 (1973)
- 96 Krumbhaar, E.B.: The lymphomatoid diseases. *JAMA* 106,286 (1936)
- 97 Kyle, R.A.: Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin.Proc.* 50,29 (1975)

- 98 Lebacqz, E.: Localisations gastriques de la leucémie lymphoïde chronique. Sem.Hôpit.Paris 45,1170 (1969)
- 99 Lennert, K.: Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. Frankf.Z.Path.66,201 (1955)
- 100 Lennert, K., H. Stein, E. Kaiserling: Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. Brit.J.Cancer 31,Suppl. II,29 (1975)
- 101 Lichtenstein, L.: Bone tumors. 4. Aufl., Saint Louis 1972.
- 102 Limas, C., J.R. Wright, M. Matsuzaki, E. Calkins: Amyloidosis and multiple myeloma. Am.J.Med.54, 166 (1973)
- 103 Loesch, J.: Systemic reticulo-endothelial proliferations with tumor-like formations in a case of chronic lymphatic leukemia. Arch.Path.13,1014 (1932).
- 104 Lortholary, P., M. Boiron, P. Ripault, J.P. Levy, A. Manus, J. Bernard: Leucémie lymphoïde chronique secondairement associée à une réticulopathie maligne, syndrome de Richter. Nouv.Rev. Franc.Hémat.4,621 (1964)
- 105 Lortholary, P., A. Levacher, J. Ripault, F. Teillet, M. Boiron, J. Bernard: Sur un cas de leucémie a grands lymphocytes avec réticulosarcome terminal. Sem.Hôpit.Paris 43,2529 (1967).
- 106 Lowbeer, L.: Multiple myeloma with osteosclerosis. Am.J.clin.Path.52,757 (1969)
- 107 Lowenhaupt, E.: Proliferative lesions in multiple myeloma with special reference to those of the spleen. Am.J.Path.21,171 (1945)
- 108 Lubarsch, O.: Zur Myelomfrage. Virch.Arch.Path.Anat. 184,213 (1906)
- 109 Lüdin, H.: Die Plasmocytome. In: Handbuch der gesamten Hämatologie, 5. Band, Spezielle Hämatologie, 3. Teil, 2. Halbband. (Hrsg. L. Heilmeyer, A. Hittmair), Urban & Schwarzenberg: München, Berlin, Wien 1969.
- 110 Lukes, R.J.: The pathologic picture of the malignant lymphomas. In: Zarafonitis, C.J.D. (Edit.): Proceedings of the International Conference on Leukemia-Lymphoma (Lea & Febiger: Philadelphia 1968).

- 111 Lukes, H.J., R.D. Collins: New approaches to the classification of the lymphomata. *Brit.J.Cancer* 31, Suppl.II, 1 (1975)
- 112 Maeda, K., C.M. Abesanis, L.M. Kuhn, B.H. Hyun: Multiple myeloma in childhood: Report of a case with breast tumors as a presenting manifestation. *Am.J.Clin.Path.* 60, 552 (1973)
- 113 Maldonado, J.E., A.J. Brown jr., E.D. Bayrd, G.L. Pearse: Ultrastructure of the myeloma cell. *Cancer* 19, 1613 (1966)
- 114 Maldonado, J.E., R.E. Kyle, A.L. Brown, E.D. Bayrd: "Intermediate" cell types and mixed cell proliferation in multiple myeloma. *Blood* 27, 212 (1966)
- 115 Manusow, D., B.H. Weinerman: Subsequent neoplasia in chronic lymphocytic leukemia. *JAMA* 232, 267 (1975)
- 116 Marmont, A.M., E.E. Damasio: B lymphocytes in macroglobulinaemia. *Lancet* 2, 1326 (1971)
- 117 Martin, H.: Die Plasmocytomniere. Vergleichende histologische und klinische Untersuchungen. *Zbl.allg. Path.path.Anat.* 115, 307 (1972)
- 118 Martin, N.H.: The incidence of myelomatosis. *Lancet* 1, 237 (1961)
- 119 Mathews, J.W., Ch.A. Olivier: Osteoblastic multiple myeloma. *South.Med.J.* 67, 318 (1974)
- 120 Menkes, C.J., G. Herreman, J.L. Preud'homme, P. Godeau, F. Delbarre: Myélome à plasmocytes non excréteurs. *Nouv.Presse Med.* 1, 309 (1972)
- 121 Mosse, M.: Über metalympähmische Lebercirrhose. *Berl. Klin.Wschr.* 45, 1219 (1908)
- 122 Mundy, G.R., L.G. Raisz, R.A. Cooper, G.P. Schechter, S.E. Salmon: Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *New Engl.J.Med.* 291, 1041 (1974)
- 123 Nordenson, N.G.: Myelomatosis - A clinical review of 310 cases. *Acta med.scand.Suppl.* 445, 178 (1966)
- 124 Norris, H.J., J. Wiener: The renal lesions in leukemia. *Am.J.med.Sci.* 241, 512 (1961)
- 125 Order, S.E., S. Hellman: Pathogenesis of Hodgkin's disease. *Lancet* 1, 571 (1972)
- 126 Osserman, E.F.: Plasma-cell myeloma. II. Clinical aspects. *New Engl.J.Med.* 261, 1006 (1959)

- 127 Osserman, E.F., M. Farhangi: Plasma cell myeloma. In: Hematology (W.J. Williams, E. Beutler, A.J. Erslev, R.W. Rundles), McGraw-Hill: New York 1972, Seite 956.
- 128 Ozzello, L., A.P. Stout, M.R. Murray: Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. Cancer 16,331(1963)
- 129 Pasmantier, M.W., H.A. Azar: Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma. Cancer 23,167 (1969)
- 130 Peckham, M.J., E.H. Cooper: Proliferation characteristics of the various classes of cells in Hodgkin's disease. Cancer 24,135(1969)
- 131 Preud'homme, J.L., M. Seligmann: Immunglobulins on the surface of lymphoid cells in Waldenström's macroglobulinemia. J.clin.Invest.51,701(1972)
- 132 Prinz, F.: Über Abbauvorgänge in der Leber bei Leukämie. Virch.Arch.320,86(1951)
- 133 Pruzanski, W.,M.E.,Platts, M.A. Ogryzlo: Leukemic form of immunocytic dyscrasia (plasma cell leukemia). Am.J.Med.47,60(1969)
- 134 Rappaport, H.: Tumors of the hematopoetic systems. In: Atlas of tumor pathology, Sec.III, Fasc.8; Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1966.
- 135 Rees, E.D., W.H. Waugh: Facots in the renal failure of multiple myeloma. Arch.intern.Med.116,400 (1965)
- 136 Reinshagen, G.: Lymphknotenplasmocytom der Axilla bei multiplem Myelom. Beitr.path.Anat.allg.Path. 133,394(1966)
- 137 Richter, M.N.: Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. Am.J.Path.4,285(1928)
- 138 River, G.L., D.A. Tewsbury, H.H. Fudenberg: "Nonsecretory" multiple myeloma. Blood 40,204(1972)
- 139 Roessle, R., F. Roulet: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin, Wien 1932.
- 141 Rosas-Uribe, A., H. Rappaport: Malignant lymphoma, histiocytic type with sclerosis. (Sclerosing reticulum cell sarcoma). Cancer 29,946(1972)
- 142 Roulet, F.: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Retothel-sarkome der Lymphknoten und anderen lymphoiden Organen. Virch.Arch.path.Anat.286,702(1932)

- 143 Salmon, S.E., B.A. Smith: Immunglobulin synthesis and total body tumor cell number in IgG multiple myeloma. J.Clin.Invest.49,1114(1970)
- 144 Salmon, S.E.,: Immunglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. Semin.Haematol.10, 135(1973)
- 145 Salmon, S.E., B.G.M. Durie: Cellular kinetics in multiple myeloma. Arch.Intern.Med.135,131(1975)
- 146 Satory de Hoyos, E.: Die chronische lymphatische Leukämie unter besonderer Berücksichtigung maligner Zweiterkrankungen bei 162 beobachteten Fällen. Inaug.Diss. FU Berlin 1967.
- 147 Schnitzer, B.: Reed-Sternberg-like cells in lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 1,1399(1970).
- 148 Schubert, G.E.: Die Plasmocytomniere. I. Häufigkeit pathologisch-anatomischer Veränderungen. Klin. Wschr.52,763(1974)
- 149 Schubert, G.E.: Die Plasmocytomniere. II. Vergleich von Struktur und Funktion unter besonderer Berücksichtigung des akuten Nierenversagens. Klin.Wschr.52,771(1974)
- 150 Scott, E., F.M. Stanton, M. Oliver: Multiple myeloma. A report of five cases. Am.J.Cancer 17,682(1933)
- 151 Shapiro, H.D., R.J. Watson: Splenic aspirations in multiple myeloma. Blood 8,755(1953)
- 152 Shaw, M.T., T.W.Twele, R.E. Nordquist: Plasma cell leukemia: Detailed studies and response to therapy. Cancer 33,619(1974)
- 153 Snapper, I., A. Kahn: Myelomatosis-Fundamentals and clinical features. Basel, München, Paris, London, New York, Sydney 1971.
- 154 Stavraký, I.L.M., T.A. Watson, D.F. White, E.M. Miles: Chronic lymphocytic leukemia and subsequent cancer in the same patient. Cancer 26,410(1970)
- 155 Stein, H., E. Kaiserling, K. Lennert, M.R. Parwaresch: Makroglobulinbildende chronische lymphatische Leukämie ohne Makroglobulinämie. Klin.Wschr.51, 389(1973)
- 156 Sträuli, P.: Häufigkeit und Morphologie der Tumormetastasierung in der Milz. In: Die Milz - The Spleen (Edit.: K. Lennert, D. Harms), Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1970, S. 406.

- 157 Strum, S.B., J.K. Park, H. Rappaport: Observations of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease. *Cancer* 26,176 (1970)
- 158 Sullivan, P.W., S.E. Salmon: Kinetics of growth and regression in IgG multiple myeloma. *J.Clin. Invest.* 51,1697 (1972)
- 159 Symmers, D.: Lymphoid diseases. *Arch.Path.* 45,73 (1948)
- 160 Talerman, A.: Clinico-pathological study of multiple myeloma in Jamaica. *Brit.J.Cancer* 23,285 (1969)
- 161 Tan, M., W. Epstein: Polymer formation during the degradation of human light chain and Bence-Jones proteins by an extract of the lysosomal fraction of normal human kidney. *Immunchemistry* 9,9 (1972)
- 162 Theml, H., H. Huber: Neue Daten zur Charakterisierung der Lymphocyten bei chronischer lymphatischer Leukämie. *Med.Klin.* 70,599 (1975)
- 163 Thomas, F.B., K.P. Clausen, N.J. Greenberger: Liver disease in multiple myeloma. *Arch.intern.Med.* 132,195 (1973)
- 164 Tindle, B.H., J.W. Parker, R.J. Lukes: "Reed-Sternberg Cells" in infectious mononucleosis? *Am.J.clin. Path.* 58,607 (1972)
- 165 Tischendorf, W.: Zur extramedullären Entwicklung und leukämischen Ausbreitung des Plasmocytoms. *Dtsch.med.Wschr.* 72,693 (1947)
- 166 Trepel, F., P. Schick: Dynamik im lymphatischen Zellsystem. Kinetik und Regulation der Lymphocyten. *Med.Klin.* 70,581 (1975)
- 167 Türk, W.: Ein System der Lymphomatosen. *Wiener klin. Wschr.* 16,1073 (1903)
- 168 Turesson, I.: Nucleolar size in benign and malignant plasma cell proliferation. *Acta med.scand.* 197,7 (1975)
- 169 Vassar, P.S., C.F.A. Culling: Fluorescent amyloid staining of casts in myeloma nephrosis. *Arch. Path.* 73,59 (1962)
- 170 Vaurabourg, B.: Le syndrome de Richter (A propos de 4 observations personnelles). Thèse Méd.No.45, 1973, Université de Bordeaux II.
- 171 Virchow, R.: Die Leukämie. In: *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin*, Frankfurt, 1856.

- 172 Voigt, K.G., W. Helbig: Pathologie und Klinik der leukämischen Niere. Med.Klin.58,867(1963)
- 173 Watson, T.A.: Incidence of multiple cancer. Cancer 6, 365(1953)
- 174 Weitzel, R.A.: Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells. Cancer 11,546(1958)
- 175 Wetherley-Mein, G., D.G. Cottom: Portal fibrosis in acute leukaemia. Brit.J.Haemat.2,345(1956)
- 176 Wolf, R.L., P. Klemperer: Determination of weight and volume of liver cells in leukemia. Am.J.clin. Path.25,988(1955)
- 177 Wright, J.R., C. Limas, P. Binette, E. Calkins: Amyloidosis, multiple myeloma and aging. In: Protides of the biological fluids, Vol. 20. Proceedings of the 20th colloquium Brugge 1972. Oxford, New York, Toronto, Sydney, Braunschweig, 1973, S. 133-136.
- 178 Zlotnick, A., E. Rosenmann: Renal pathologic findings associated with monoclonal gammopathies. Arch. Intern.Med.135,40(1975)
- 179 Zollinger, H.U.: Niere und ableitende Harnwege. In: W. Doerr und E. Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie. Band III, Berlin-Heidelberg-New York, 1966.

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank aussprechen
Herrn Prof. Dr.med. U.M. Gross für die freundliche Über-
lassung des Themas sowie für die Einarbeitung in die
Thematik,

Herrn Prof. Dr.med. H.-J. Stolpmann für seine Ratschläge
und Unterstützung bei der elektronenoptischen Teilunter-
suchung,

Herrn Prof. Dr.med. H. Brücher für die Überlassung der
Krankengeschichten.

Für die technische Mitarbeit sei folgenden Damen und Herren
herzlich gedankt:

Frau F. Vandr  (Labor D), Herrn H. Schmidt (Histochemisches
Labor), Frau R. Zorr (Sektionslabor).

Frau A. Stork, Fräulein K. Hindorf und Herrn D. Born (Labor
für Elektronenmikroskopie).

Herrn B. Stache (Siemens AG).

Ein besonderer Dank gebührt Herrn L. Oehring für seine
Arbeit an der umfangreichen Photodokumentation.

Lebenslauf

- 11.4.1949 Geburt in Halle(Saale) als zweiter Sohn von Richard Marsch und seiner Ehefrau Senta, geborene Schroeder.
- 1955-1961 Besuch der Grundschule in Berlin-Hermsdorf.
- 1961-1968 Besuch der Georg-Herwegh-Oberschule (Gymnasium) in Berlin-Hermsdorf.
- 1.3.1968 Abitur an dieser Schule.
- Sommersemester
1968 Chemiestudium an der Universität Kiel.
- Wintersemester
1968/69 bis
Sommersemester
1971 incl. Vorklinisches Medizinstudium in Kiel.
Naturwissenschaftliche bzw. ärztliche Vorprüfung am 1.4.69 bzw. 13.10.71.
- Wintersemester
1971/72 1. klinisches Semester an der Universität des Saarlandes in Homburg(Saar).
- Sommersemester
1972 Fortsetzung des klinischen Studiums an der Freien Universität Berlin.
- Sommersemester
1973 Beginn der Promotionsarbeit
- 11.2.1975 Medizinisches Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.
- 1.4.-31.7.
1975 Medizinalassistent im Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz der FU Berlin (Geschäftsf. Direktor: Prof.Dr.U.M.Gross)
- 1.9.-31.12.
1975 Medizinalassistent an der I. Medizinischen Klinik (Chefarzt: Prof.Dr.F.Gramlich) des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin-Wedding.

- 1.1. - 30.4. 1976 Medizinalassistent an der Klinik für Hand-,
Plastische und Wiederherstellungschirurgie
(Direktor: Prof. Dr. H.E. Köhnlein) im Depart-
ment Chirurgie der Medizinischen Hochschule
Hannover
- ab 1.5.1976 Wissenschaftlicher Assistent an der Hautklinik
der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-
Krankenhaus (Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. G.
Stüttgen)

